



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. lékařská fakulta**

Doktorská dizertační práce

**Měření, sledování a vyhodnocení  
nových neurofyzilogických indikátorů  
u vybraných psychiatrických onemocnění**

**MUDr. Ing. Peter Šóš**

Psychiatrické centrum Praha

Praha 2013

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Doktorská dizertační práce

**Měření, sledování a vyhodnocení  
nových neurofyzilogických indikátorů  
u vybraných psychiatrických onemocnění**

**New Neurophysiological Indicators  
Measuring, Monitoring and Evaluating  
in Selected Psychiatric Disorders**

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91, 181 03 Praha 8

Autor: MUDr. Ing. Peter Šóš

Školitel: Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc. FRCPsych.

Školitel konsultant: MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že disertační práci jsem zpracoval samostatně a že jsem v ní uvedl všechny použité zdroje. Zároveň dávám svolení k tomu, aby tato práce byla archivována ve Středisku vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde využita ke studijním účelům, případně použita jako řádně citovaný zdroj informací k přednáškové či publikační aktivitě. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze této práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>).

V Praze, 30.5.2013

.....

Peter Šóš

## **Poděkování**

Děkuji prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc. FRCPsych., svému školiteli, za jeho nadčasové vize, praktičnost, lidskost.

Děkuji MUDr. Martinovi Brunovskému, Ph.D., svému školiteli konsultantovi, za odborné vedení, originální nápady, nadšení, laskavost, za podporu a trpělivost, za důvěru a pochopení.

Děkuji i všem kolegům z Psychiatrického centra Praha, zvláště pak MUDr. Martinovi Barešovi, Ph.D., za příkladnou ukázkou metodologie klinického výzkumu v praxi, dále MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D., za seznámení s principy statistických a metodologických postupů a PhDr. Karolíně Dvorské, za trpělivost při jazykové korektuře.

Děkuji své rodině, přátelům i blízkým za podporu, toleranci a vytvoření podmínek k práci.

# Obsah

Souhrn .....	7
Summary .....	8
Seznam použitých zkratk .....	9
<b>1. Úvod a formulace cílů práce .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Zobrazení mozku pomocí QEEG.....</b>	<b>14</b>
2.1. Kvantitativní elektroencefalografie (QEEG).....	15
2.1.1. Principy a nástroje QEEG.....	15
2.1.2. Metodika QEEG .....	19
<b>3. Problematika vybraných psychiatrických onemocnění a jejich léčby.....</b>	<b>23</b>
3.1. Panická porucha.....	24
3.1.1. Epidemiologie panické poruchy .....	24
3.1.2. Nálezy zobrazovacích a QEEG studií u panické poruchy .....	24
3.2. Depresivní porucha .....	27
3.2.1. Epidemiologie a léčba depresivní poruchy .....	27
3.2.2. Patofyziologie depresivní poruchy .....	28
3.2.3. Nálezy zobrazovacích studií a QEEG u depresivní poruchy .....	30
3.2.4. Predikce antidepresivní odpovědi.....	31
<b>4. Speciální část – soubor 5 původních vědeckých prací .....</b>	<b>33</b>
4.1. Studie 1 .....	34
<i>Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.</i> .....	34
4.1.1. Souhrn studie 1 .....	34
4.1.2. Úvod studie 1 .....	34
4.1.3. Metodika studie 1 .....	36
4.1.4. Výsledky studie 1 .....	37
4.1.5. Diskuse a závěry studie 1 .....	37
4.2. Studie 2 .....	44
<i>Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. Kazuistika.</i> .....	44
4.2.1. Souhrn studie 2 .....	44
4.2.2. Úvod studie 2.....	44
4.2.3. Anamnestická data studie 2 .....	45
4.2.4. Metodika studie 2 .....	46
4.2.5. Výsledky studie 2 .....	47
4.2.6. Diskuse a závěry studie 2 .....	47
4.3. Studie 3 .....	52
<i>Změna prefrontální QEEG theta kordance jako prediktor odpovědi na léčbu bupropionem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu.</i> .....	52
4.3.1. Souhrn studie 3 .....	52
4.3.2. Úvod studie 3.....	52
4.3.3. Metodika studie 3 .....	53
4.3.4. Výsledky studie 3 .....	54
4.3.5. Diskuse a závěry studie 3 .....	56
4.4. Studie 4 .....	61

<b><i>Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.....</i></b>	<b><i>61</i></b>
4.4.1. Souhrn studie 4 .....	61
4.4.2. Úvod studie 4 .....	61
4.4.3. Metodika studie 4 .....	62
4.4.4. Výsledky studie 4 .....	63
4.4.5. Diskuse a závěry studie 4 .....	64
<b>4.5. Studie 5 .....</b>	<b>70</b>
<b><i>Změny QEEG kordance a sLORETA po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou.....</i></b>	<b><i>70</i></b>
4.5.1. Souhrn studie 5 .....	70
4.5.2. Úvod studie 5 .....	70
4.5.3. Metodika studie 5 .....	72
4.5.4. Výsledky studie 5 .....	75
4.5.5. Diskuse a závěry studie 5 .....	77
<b>5. Společná diskuse a zhodnocení cílů práce.....</b>	<b>88</b>
<b>6. Seznam použité literatury .....</b>	<b>92</b>
<b>Seznam publikací doktoranda.....</b>	<b>104</b>
<b>Přílohy .....</b>	<b>109</b>

## Souhrn

Ke vzrůstajícímu počtu nových poznatků v neuropsychiatrickém výzkumu do značné míry přispívá využití nových metod kvantitativní elektroencefalografie (QEEG). Ve srovnání s jinými zobrazovacími metodami mají metody QEEG vysoké časové rozlišení a nejsou invazivní ani finančně nákladné. Úvod teoretické části předkládané práce je věnován principům a metodice QEEG, především EEG koherencím, QEEG kordancím a elektromagnetické mozkové tomografii s nízkým rozlišením (LORETA). Další kapitola obsahuje základní informace o panické a depresivní poruše a s nimi spojenými nálezy funkčně zobrazovacích studií. Samostatný oddíl je věnován problematice predikce antidepresivní odpovědi. Vlastní empirická část práce je tvořena souborem pěti původních publikací (Bareš et al., 2010; Kopeček et al., 2008; Kopřivová, Šóš, & Praško, 2009; Šóš, Brunovský, Horáček, Bareš, & Kopeček, 2008; Šóš et al., 2013) s uplatněním QEEG metod v populaci psychiatrických pacientů. Studie 1, sleduje lokalizaci zdrojů EEG pomocí elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením (LORETA) u pacientů s panickou poruchou ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pacienti s panickou poruchou vykazovali vyšší aktivitu ve frekvenčním pásmu beta (12,5 – 21,5 Hz) v laterální prefrontální kůře s výraznou pravostrannou převahou. Studie 2 je kazuistikou depresivní pacientky, u které byla odpověď na léčbu zaznamenána poklesem prefrontální QEEG theta kordance již po týdnu léčby (v čase kdy nebyly zjevné klinické známky zlepšení) a stálost odpovědi na léčbu potvrdil se trend zvyšování a rozšiřování proudové hustoty theta aktivity (4-8 Hz) v zadním cingulu dle LORETA. Výsledky studie 2 jsme následně ověřili ve studii 3, v kohortě 18 farmakorezistentních depresivních pacientů. Primárním nálezem této studie byl pokles prefrontální QEEG kordance ve frekvenčním pásmu theta, po jednom týdnu léčby antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropionem). Pokles kordance predikoval klinickou odpověď po čtyřech týdnech léčby se spolehlivostí 71 % dle pozitivní prediktivní hodnoty. Studie 4 je kazuistikou, která potvrzuje prediktivní význam poklesu prefrontální theta QEEG kordance rovněž v případě bipolární depresivní poruchy a přesmyku do hypománie/mánie. Ve studii 5 jsme v randomizovaném, dvojitě slepém, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení sledovali změnu prefrontální theta QEEG kordance po jednorázové intravenózní aplikaci subanestetické dávky ketaminu. Pokles kordance po 24 hodinách koreloval s klinickou antidepresivní odpovědí ( $\geq 50\%$  pokles v MADRS) po čtyřech dnech od aplikace ketaminu.

Naše studie přinášejí slibné výsledky, které mohou přispět ke zvýšení efektivity péče o psychiatrického pacienta zkvalitněním diagnostického procesu a/nebo zpřesněním predikce odpovědi na léčbu. Použití nových neurofyzilogických metod v běžné klinické praxi však vyžaduje jejich testování a validizaci v rámci větších multicentrických studií.

**Klíčová slova:** Kvantitativní elektroencefalografie (QEEG), kordance, koherence, LORETA, depresivní porucha, panická porucha.

## Summary

There is increasing amount of new knowledges in neuropsychiatric research, partially as a result of application of new neurophysiological methods of quantitative electroencephalography. This is because these techniques have good temporal resolution, are relatively noninvasive and economical. Diferent experimental paradigms and electroencephalographical analytical techniques are reviewed, with their potential applications in the assessment of psychiatric disorders. In the theoretical part the principles of some methods of quantitative electroencephalography, especially are described: EEG coherences, QEEG cordance and LORETA. Next chapter contains basic information about panic disorder and major depressive disorder followed by findings in functional imaging studies which are associated with the selected psychiatric disorders. Separate section is devoted to the prediction of antidepressant response. The empirical part of the thesis consists of a set of the five original papers about application of QEEG methods in a population of psychiatric patients (Bareš et al., 2010; Kopeček et al., 2008; Kopřivová et al., 2009; Šóš et al., 2008; Šóš et al., 2013). In Study 1, we followed the localization of EEG sources by means of brain electromagnetic tomography with low resolution (LORETA) in patients with panic disorder compared to healthy volunteers. Patients with panic disorder showed higher activity in the beta frequency band (12.5 to 21.5 Hz) in the lateral prefrontal cortex with a strong right-sided predominance. Study 2 is case study of depressed patient whose decrease in prefrontal theta QEEG cordance after week of treatment (at a time when there were no overt signs of clinical improvement) was followed by the clinical response. Durability of the response was confirmed by the trend of increasing and expanding theta activity (4-8 Hz) power in the dorsal cingulate according to LORETA. The results of the Study 2 were subsequently verified in the study 3 within the cohort of 18 treatment-resistant depressive patients. The primary finding of the study was a decrease in prefrontal QEEG cordance in the theta frequency band after one week of treatment with norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (bupropion). Cordance decline predicted clinical response after four weeks of treatment with the 71% of positive predictive value. Study 4 is a case study that confirms the predictive value of decline in prefrontal theta QEEG cordance in bipolar depressive disorder patient during the switch to hypomania/mania. We detected changes in prefrontal theta QEEG cordance after a single subanesthetic dose of ketamine in the study 5 (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial). Cordance decrease after 24 hours correlated with clinical antidepressant response ( $\geq 50\%$  decrease in MADRS) after four days of the ketamine application. Our preliminary studies with the application of QEEG techniques hold the promise of improving psychiatric patient care by means of improving diagnostic precision and/or predicting treatment response. Large multicentric studies are needed to retest and validate our results for their application in clinical practise.

Key words: Quantitative Electroencephalography (QEEG), Cordance, Coherence, LORETA, Major Depressive Disorder, Panic Disorder.



## Seznam použitých zkratk

<sup>18</sup> FDG	18-fluoro-deoxyglukóza
2D / 3D	dvoudimenzionální, dvourozměrný / trojdimenzionální, trojrozměrný
5-HT	5-hydroxytryptamine receptor; serotoninový receptor
ACC	Anterior Cingular Cortex; přední cingulární kortex
ALPFC	Antero-Lateral Prefrontal Cortex; anterolaterální prefrontální kortex
AMPA	$\alpha$ -amino-hydroxymetyl-isoxazol-propionátový (glutamátový) receptor
ANCOVA	Analysis of covariance; analýza kovariance
ANOVA	Analysis of variance; analýza rozptylu
BA	Brodmannova area
BAI	Beck Anxiety Inventory; Beckův dotazník úzkosti
BEAM	Brain electrical activity mapping; mapování elektrické mozkové aktivity
BDI	Beck Depression Inventory; Beckův dotazník deprese
BDI-S	Beck Depression Inventory-Short Form; zkrácená verze BDI
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor; mozkový neurotrofní faktor
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent; závislý na hladině okysličené krve
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale, Stručná psychiatrická hodnotící škála
CADSS	Clinician Administered Dissociative States Scale; klinická disociační škála
CGI	Clinical Global Impression Scale; stupnice celkového klinického dojmu
CI	Confidence Interval; interval spolehlivosti
D2	podtyp dopaminových receptorů
DBS	Deep Brain Stimulation; hluboká mozková stimulace
DLPFC	DorsoLateral PreFrontal Cortex; dorzolaterální prefrontální kůra
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti
EEG	elektroencefalografie, elektroencefalogram
ER	Extended-Release; prodloužené uvolňování
FFT	Fast Fourier Transform; rychlá Fourierova transformace
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging; funkční magnetická rezonance
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GC-MS	Gas Chromatography–Mass Spectrometry; plynová chromatografie a hmotnostní spektrometrie
GLM	Generalized linear model; obecný lineární model

HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression; Hamiltonova škála deprese
IQR	Interquartile range, mezikvartilové rozpětí
ITT	Intention-to-treat analysis; analýza podle původního léčebného záměru
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography; Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením
M.I.N.I.	Mini – International Neuropsychiatric Interview; Mini – mezinárodní strukturovaný psychiatrický rozhovor
MADRS	Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale; škála deprese Montgomeryho a Åsbergové
MEG	magnetoencefalografie
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum
NMDA	N-metyl D-aspartátový (glutamátový) receptor
NND	Number needed to diagnose; počet potřebný pro diagnózu
NPV	Negative predictive value; negativní prediktivní hodnota
OCD	Obsessive – compulsive disorder; Obsedantně kompulzivní porucha
PCP	Psychiatrické centrum Praha
PET	Positron Emission Tomography; Pozitronová emisní tomografie
PFC	Pre-Frontal Cortex; prefrontální kůra
PPV	Positive predictive value; pozitivní prediktivní hodnota
RM-ANOVA	Repeated measures ANOVA; analýza rozptylu s opakovanými měřeními
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
sLORETA	standardized LORETA; standardizovaná LORETA
QEEG	Quantitative EEG; kvantitativní EEG, kvantitativní analýza EEG
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography; jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor; inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TCA	Tricyclic antidepressant; tricyklické antidepresivum
YMRS	Young Mania Rating Scale; Youngova škála hodnocení mánie

## **1. Úvod a formulace cílů práce**

Ke vzrůstajícímu počtu nových poznatků v neuropsychiatrickém výzkumu do značné míry přispívá využití nových metod kvantitativní elektroencefalografie (QEEG). Ve srovnání s jinými zobrazovacími metodami mají metody QEEG několik předností: a) nejsou invazivní (tj. nevyžadují expozici radioaktivnímu nebo magnetickému poli), b) poskytují kontinuální záznamy mozkové elektrické aktivity v milisekundovém časovém rozlišení, a c) vyžadují podstatně nižší technické nároky a finanční náklady.

Principem QEEG je digitalizace kontinuálního analogového signálu snímaného z elektrod nad povrchem lbi. Získaná nespojitá (digitální) číselná řada je následně zpracovávána matematickými operacemi, které umožňují získat informace o elektrické aktivitě mozku, které nejsou patrné při vizuální inspekci signálu. Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (LORETA) představuje metodu QEEG, která je schopna stanovit z hodnot povrchového EEG distribuci aktuální elektrické aktivity (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, limitovaném na oblast kortikální šedé hmoty a hipokampu (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999; 2002).

Ve svém postgraduálním studiu jsem se zaměřil na kvantitativní analýzu EEG signálu u vybraných psychiatrických onemocnění. Tři prezentované publikace shrnují výsledky sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčebné odpovědi u různých farmakoterapeutických modalit pacientů s unipolární depresivní poruchou a jedna publikace během přesmyku do mánie u bipolární afektivní poruchy, vše pomocí QEEG kordanční analýzy a elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením. Jedna publikace pak předkládá výsledky obdržené uplatněním EEG koherenční analýzy a LORETA u pacientů s panickou poruchou.

První studie byla zaměřena na sledování změn aktivity mozku při léčbě panické poruchy antidepresivy za skupiny SSRI pomocí EEG koherencí a LORETA. Další studie se již zabývají léčbou depresivní poruchy. Druhá studie monitoruje změny elektrické mozkové aktivity během léčby antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxinem) hodnocené pomocí QEEG kordancí a LORETA. Cílem třetí studie bylo sledování změn mozkové aktivity, pomocí QEEG kordancí, souvisejících s léčebnou odpovědí na antidepresivum ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropion) u farmakorezistentních pacientů. Čtvrtá studie je kazuistikou pacienta s bipolární depresivní poruchou, ve které QEEG kordance a LORETA zachycují změny elektrické mozkové aktivity během přesmyku do hypománie/mánie v důsledku léčby bipolární afektivní poruchy antidepresivy. V páté studii jsme potvrdili hypotézu, že změna QEEG kordance předchází rovněž antidepresivní odpovědi na jednorázové podání subanestetické dávky glutamatergního agonisty, ketaminu. Naše

výsledky rozšiřují poznatky o potenciálu využití nejnovějších metod QEEG v predikci antidepresivní odpovědi u různých léčebných modalit.

Cílů dizertační práce byly zhodnoceny především z výsledků třech hlavních studií, realizovaných na větší kohortě pacientů. Dvě kazuistické studie spíše dokreslují možnosti aplikace metod QEEG a současně představují praktickou ukázkou individuálního použití těchto metod v psychiatrické praxi.

#### *Formulace cílů práce*

Cíle dizertační práce byly stanoveny následovně:

- Studium neurofyzilogického korelátu panické poruchy a její léčby pomocí QEEG;
- Posouzení validity metod QEEG ve studiu deprese a antidepresivní terapie;
- Uplatnění kordanční analýzy v predikci odpovědi na antidepresivní léčbu a individuální monitorace změny psychopatologie v průběhu léčby.

*„Vědec nikdy nemůže popsat realitu,  
nýbrž pouze to, co můžeme o realitě vyčíst  
z údajů, jež nám poskytují naše současné přístroje.“*

- Niels Bohr

## **2. Zobrazení mozku pomocí QEEG**

## 2.1. Kvantitativní elektroencefalografie (QEEG)

### *Elektroencefalografie (EEG)*

EEG je neinvazivní vyšetření elektrické mozkové aktivity, pomocí kterého jsou elektrodami z povrchu hlavy snímány bioelektrické potenciály vznikající při činnosti velkých skupin korových neuronů. EEG je výsledkem prostorové a časové sumace postsynaptických potenciálů extracelulárních proudů, které jsou generovány kortikálními neurony v odpovědi na změny aktivity thalamokortikálních okruhů. Poprvé v roce 1929 publikoval německý neuropsychiatr Hans Berger článek o elektrické mozkové aktivitě u člověka (Berger, 1929).

### *Kvantitativní EEG analýza (QEEG)*

Možnost širšího uplatnění EEG v diagnostice a léčbě duševních poruch je v současnosti spojována s rozvojem metod kvantitativního zpracování EEG signálu. Obrovským přínosem v registraci a analýze EEG signálu byl počítačový převod kontinuálního analogového signálu snímaného z povrchu lbi do digitální podoby (tj. do nespojitě číselné řady). Digitalizace signálu umožnila extrakci informací, nepostižitelných pouhou vizuální inspekci EEG signálu a oproti dřívější papírové podobě záznamu umožnila upravovat data a aplikovat rozličné metody kvantitativní analýzy bez ohledu na datum pořízení záznamu. Nejčastějšími metodami kvantitativní analýzy jsou spektrální analýza, EEG koherence, EEG kordance a nejnovější elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (Brunovský, 2004).

### 2.1.1. Principy a nástroje QEEG

#### *Historie QEEG*

Vznik QEEG lze datovat do 50. let 20. století, kdy se objevila první generace (semi)automatických frekvenčních analyzátorů. Mnohem rychlejší vývoj pak byl nastartován zavedením 'rychlé Fourierovy transformace' (Fast Fourier Transform - FFT) (Cooley & Tukey, 1965). matematického základu pro analýzu výkonových spekter. (Brunovský, 2004).

#### *Principy QEEG a základní pojmy*

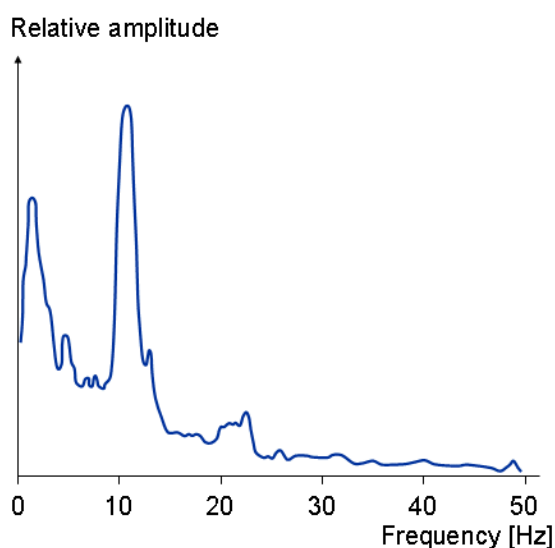
Principem QEEG je vizuální selekce několika bezartefaktových úseků (v celkové délce 1–2 minuty) vícekanálového EEG (obvykle 19 elektrod v rozložení 10/20), které

jsou následně softwarově analyzovány pomocí rychlé Fourierovy transformace. Výsledkem analýzy je pak odhad zastoupení různých frekvencí (tzv. power spectral density) napříč celým frekvenčním spektrem, tzv. výkonové spektrum = power spectrum (Obrázek 1). Výkonové spektrum bývá obvykle spočteno pro frekvenční rozmezí 1 - 20 Hz, které je tradičně děleno do čtyř základních frekvenčních pásem, delta (1,5 - 3,5 Hz), theta (3,5 - 7,5 Hz), alfa (7,5 - 12,5 Hz) a beta (12,5 - 20 Hz).

Výsledek z každé elektrody pak může být vyjádřen jako *absolutní výkon* pro jednotlivá frekvenční pásma (delta, theta, alfa a beta), *relativní výkon* pro každé frekvenční pásmo (procento z celkového výkonu pro každou elektrodu), *koherence* (míra synchronizace mezi dvěma kanály) nebo *symetrie* (poměr výkonu v každém pásmu mezi symetrickými páry elektrod z levé a pravé hemisféry) (Hughes & John, 1999).

### Obrázek 1

*Výkonové spektrum normálního EEG záznamu.*



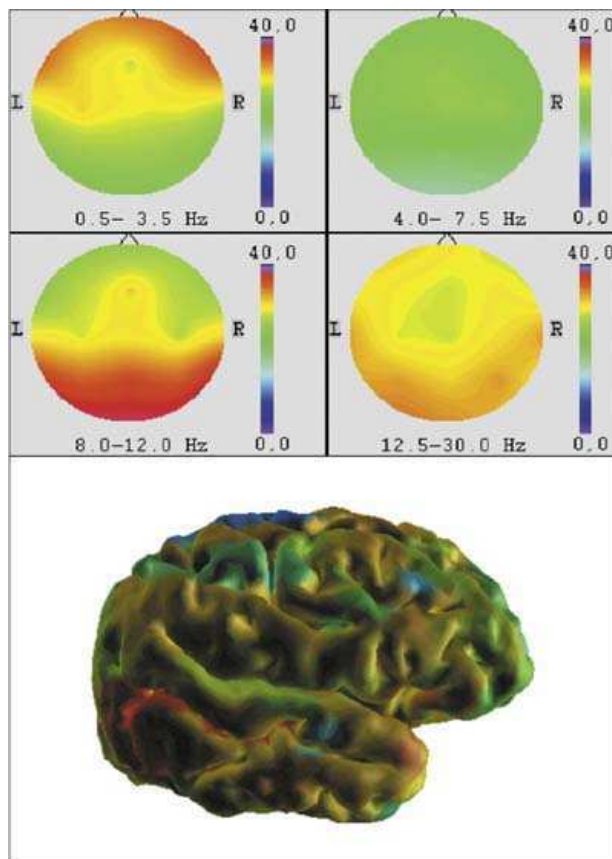
*Zdroj: Malmivuo and Plonsey (1995)*

Topografické rozložení hodnot získaných matematickou analýzou EEG lze pak pomocí interpolace graficky zobrazit v 2D nebo 3D obraze jako mapu mozkové aktivity, tzv. *brain mapping* přehled (přehled Brunovský, 2004) (Obrázek 2).



## Obrázek 2

*Brain mapping ve 2D a 3D obraze.*



*Zdroj: Brunovský (2004)*

### *EEG koherence*

EEG koherence udává míru synchronizace dvou signálů snímaných z různých míst skalpu a je interpretována jako vyjádření jejich funkční interakce (Shaw, O'Connor, & Ongley, 1977; Sklar, Hanley, & Simmons, 1972) nebo jako míra funkční konektivity neuronálních populací dvou různých mozkových oblastí (Shaw, 1984; Thatcher, Krause, & Hrybyk, 1986). Matematickým podkladem této metody je výpočet křížového výkonového spektra. EEG koherence lze definovat jako normalizované křížové výkonové spektrum podle frekvence dvou simultánně nahrávaných signálů na odlišných místech skalpu. Hodnota EEG koherence se pohybuje v intervalu 0 – 1 a informuje nás o míře podobnosti dvou EEG signálů (1 = identický signál; 0 = různý signál).

### *QEEG kordance*

QEEG kordance představuje relativně nový nástroj QEEG analýzy, který může najít široké praktické uplatnění nejenom v psychiatrii. Metoda byla vyvinuta Dr. Andrew Leuchterem a spolupracovníky v University of California, Los Angeles (UCLA). Kordance

je komplexním měřením výkonových spekter každé z povrchových elektrod, které dává do vzájemného vztahu jejich obě normalizované charakteristiky tj. absolutní i relativní EEG spektra. Zatímco např. EEG koherence umožňují hodnotit pouze integritu vzájemného propojení dvou mozkových regionů, kordance připouští možnost zhodnotit celistvost aferentních vstupů v jediné mozkové oblasti. Při podrobnějším vyšetřování pomocí jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) a pozitronové emisní tomografie (PET) pak bylo zjištěno, že hodnota kordance koreluje s kortikální aktivitou a významně se odlišuje od normy v místech s abnormální aferentací, přičemž hodnota kordance koreluje s mozkovou perfuzí, měřenou pomocí SPECT (Cook, Leuchter, et al., 1998), či mozkovým metabolismem měřeným pomocí PET (Leuchter, Uijtdehaage, Cook, O'Hara, & Mandelkern, 1999), mnohem lépe než jakýkoliv jiný EEG/QEEG indikátor.

QEEG kordance (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994; Leuchter, Cook, Mena, et al., 1994) je číselným vyjádřením vzájemné shody mezi rozdíly absolutního a relativního spektra od jejich normalizovaných hodnot. Kategorická hodnota (+/-) informuje o tom, zda jsou rozdíly ve stejném nebo opačném směru (plus "konkordance" a mínus "diskordance"), číselná hodnota kordance pak reprezentuje sumaci obou rozdílů. Bylo prokázáno, že hodnoty EEG kordance (zejména ve frekvenčních pásmech theta a beta) odrážejí mozkový metabolismus/perfuzi mnohem lépe, než jiné QEEG indikátory.

### *Inverzní problém*

*Inverzní problém (úloha)* představuje způsob, jakým lze odhadnout lokalizaci zdrojů zaznamenané kortikální elektrické aktivity. Jedná se tedy o lokalizaci neuronálních generátorů, zodpovědných za vznik fenoménu EEG signálu. Řešení inverzního problému není dokonalé a jednoznačné, což způsobuje fyzikální podstata problému – měřený signál neobsahuje dostatečné množství informací pro jednoznačné lokalizování jeho zdrojů. Zapojením dodatečné informace jako např. anatomické lokalizace zdrojů nebo zahrnutí časové vazby průběhu generátorů, přibližuje lepší model reality (Brunovský, Mlynář, & Stančák, 2005; Pascual-Marqui, 1999).

### *LORETA, sLORETA a eLORETA*

Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (*Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA*) představuje novou funkčně zobrazující metodu QEEG, která je založena na řešení tzv. inverzního neboli zpětného problému (viz výše). LORETA řeší inverzní problém z hodnot povrchového EEG pomocí 3D modelu mozku, ve kterém nachází neuronální distribuci elektrické mozkové aktivity, dle maximální podobnosti (synchronizace) z pohledu síly a orientace sousedních neuronálních

populací (klastry voxelů). Tato QEEG metoda je zatížena minimální lokalizační chybou (prům. 1 voxel).

LORETA stanovuje distribuci mozkové elektrické aktivity (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, který je omezen na oblast kortikální šedé hmoty a hipokampu. Subkortikální struktury, jako jsou bazální ganglia a jádra mozkového kmene, totiž představují uzavřené dipóly, jejichž elektrické potenciály nedosahují povrchu hlavy, a tudíž je nelze snímat povrchovými EEG elektrodami. Prostorové objemové jednotky (voxely), ve kterých je distribuce proudové hustoty vypočtena, jsou definované dle Talairachova atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute; Talairach and Tournoux (1988)). Při splnění podmínek determinujících sounáležitost voxelu k šedé hmotě mozkové kůry a hipokampu stanovuje LORETA proudové hustoty v celkem 2394 voxelech s prostorovým rozlišením 7x7x7 mm (Pascual-Marqui, Esslen, Kochi, & Lehmann, 2002; Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994).

Standardizovaná elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením (*standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, sLORETA*) je novější verzí, umožňující získat okamžitou, přímou a skutečnou 3D tomografii elektrické aktivity mozku s nulovou lokalizační chybou. sLORETA počítá tzv. proudovou hustotu v každém kortikálním voxelu pro celkem 6239 voxelů, přičemž se dosahuje prostorové rozlišení 5x5x5 mm (Pascual-Marqui, 2002).

*Exaktní LORETA* (exact LORETA, eLORETA) je pravým řešením inverzního problému s exaktní lokalizací zdrojových voxelů za ideálních podmínek (bez šumu). Hodnoty "podobnosti" mezi dvojicí intrakraniálních signálů lze navíc získat v podobě indexu fyziologické "zpožděné konektivity" mezi příslušnými oblastmi. Tato nová jednotka konektivity je odolná vůči nefyziologickým artefaktům, za podmínek dané objemové vodivosti a nízkého prostorového rozlišení jako u ostatních indexů konektivity (Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui et al., 2011; Pascual-Marqui et al., 2006).

### **2.1.2. Metodika QEEG**

Následující oddíl je věnován metodice QEEG, LORETA a sLORETA, která byla užita v původních pěti studiích (Bareš et al., 2010; Kopeček et al., 2008; Kopřivová et al., 2009; Šoš et al., 2008; Šoš et al., 2013), jejichž cíle a výsledky jsou podrobně rozepsány v empirické části dizertační práce. Případné drobné odchylky od této metodiky, stejně jako další užité statistické postupy a analýzy jsou popsány u každé studie zvlášť.

### *Metodika EEG natáčení*

EEG vyšetření bylo hodnoceno z minimálně 10-ti minutového klidového záznamu 32-kanálového EEG. Natáčení všech záznamů bylo provedeno nahrávacím EEG systémem BrainScope (Unimedis, Praha). 21 stříbrných (Ag/AgCl) povrchových elektrod bylo umístěno podle mezinárodního systému 10/20 s referenční elektrodou FCz ve střední čáře mezi elektrodami Fz a Cz. Povrchový odpor všech elektrod byl udržován pod 5 k $\Omega$ . EEG nahrávací systém zaznamenává signál s 16 bitovou intenzitou a 7,63 nV/bit rozlišením (tj.  $\sim 130$  bit/ $\mu$ V) v dynamické šíři  $\pm 250$   $\mu$ V. Vzorkovací frekvence signálu je 250 Hz. Zaznamenaný signál je po vzorkování přefiltrován frekvenčním (band-pass) filtrem 0,5 – 70 Hz.

Nahrávání EEG bylo prováděno za standardních podmínek v dopoledních hodinách. Pacienti byli během natáčení v klidovém, bdělém stavu, se zavřenýma očima, v pololeže. Natáčení probíhalo ve zvukově a elektromagneticky odstíněné (Faradayova klec) místnosti s tlumeným osvětlením. Během natáčení byla kontrolována bdělost pacientů. V případě poklesu bdělosti či usnutí dle EEG v reálném čase, byl vyšetřovaný probuzen akustickým stimulem (poklepem klíčů nebo tužky o desku pracovního stolu).

### *Předzpracování (preprocessing) signálu*

Před každou analýzou EEG dat jsou vizuálně detekovány artefakty a vyloučeny všechny epochy kontaminované očními pohyby nebo pohyby hlavy, svalovými artefakty a úseky s poklesem vigility. Po digitální filtraci signálu v rozsahu 0,5 – 30 Hz a přepočtení k průměrné referenci, byla provedena spektrální analýza (rychlá Fourierova transformace - FFT) selektovaných bezartefaktových epoch v celkové délce nejméně 30 sekund pro sedm frekvenčních pásem: delta (1,5 – 6 Hz), theta (6,5 – 8 Hz), alfa1 (8,5 – 10 Hz), alfa2 (10,5 – 12 Hz), beta1 (12,5 – 18 Hz), beta2 (18,5 – 21 Hz) a beta3 (21,5 – 30 Hz) (Kubicki, Herrmann, Fichte, & Freund, 1979) v případě metody LORETA a QEEG koherencí anebo čtyř překrývajících se frekvenčních pásem: delta (0,5 – 4 Hz), theta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) a beta (12 – 20 Hz) (Nuwer et al., 1999) v případě QEEG kordancí.

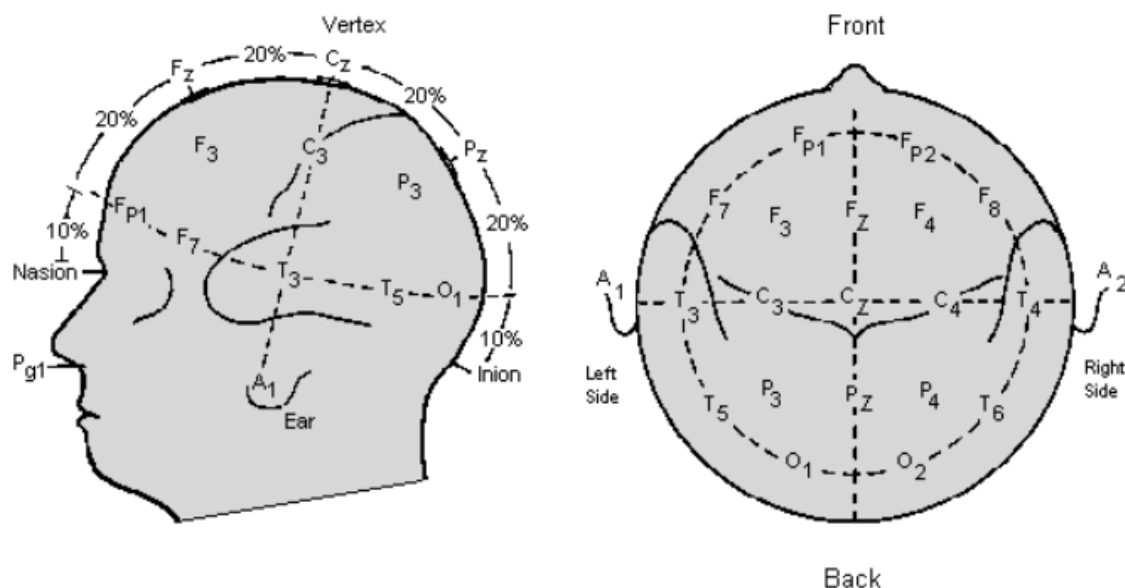
### *Metodika výpočtu EEG koherencí*

Pro každého pacienta byly z celkem 30 sekund úseků EEG záznamu bez artefaktů vypočteny lokální a vzdálené (intrahemisferální a interhemisferální) koherence v šesti frekvenčních pásmech (delta 0,5–3,5 Hz, theta 3,5–7,5 Hz, alfa1 7,5–9,5 Hz, alfa2 9,5–12,5 Hz, beta1 12,5–17,5 Hz a beta2 15,5–25 Hz). Intrahemisferální koherence byly vypočteny z předních a zadních mozkových oblastí podle doporučení Thatcher et al.

(1986). V kalkulaci byly použity následující elektrodové páry v předních mozkových oblastech: Fp1-F7, Fp2-F8, Fp1-F3, Fp2-F4, F7-C3, F8-C4, F7-T3, F8-T4, F3-C3 a F4-C4. V zadních mozkových oblastech byly použity tyto elektrodové páry: T5-O1, T6-O2, P3-O1, P4-O2, C3-T5, C4-T6, P3-C3, P4-C4, P3-T5, a P4-T6. Pro výpočet interhemisferálních koherencí byly použity tyto elektrodové páry: F7-F8, F3-F4, T3-T4, C3-C4, T5-T6, P3-P4 a O1-O2 (Obrázek 3).

### Obrázek 3

*Mezinárodní systém 10-20 rozmístění elektrod 19-kanálového EEG.*



*Zdroj: Ferreira et al. (2007)*

### *Metodika výpočtu QEEG kordancí*

QEEG kordance byly vypočítané pomocí našeho softwaru (WaveFinder v.1.70, Unimedis, Praha) s využitím algoritmu dostupného pro vědecké účely. Algoritmus výpočtu QEEG kordance zahrnuje tři konsektivní kroky:

1. Určení hodnot absolutního spektra pro každou danou elektrodu zprůměrněním spektrálních hodnot ze všech bipolárních svodů, jež danou elektrodu zahrnují. Postup zprůměrování spektrálních hodnot je podobný Hjorthově transformaci (Hjorth, 1975) až na zahrnutí průměru sousedních elektrodových párů. Tento průměr poskytuje silnější asociaci, mezi povrchovým EEG signálem a perfuzí mozkové tkáně ležící pod elektrodou, než ušní reference nebo konvenční Hjorthova transformace (Cook, O'Hara, Uijtdehaage, Mandelkern, & Leuchter, 1998). Poté jsou vypočteny odpovídající hodnoty relativních spekter (dělením absolutního spektra celkovým výkonovým spektrem pro každou elektrodu [s] v každém frekvenčním pásmu [f]).

2. Určení normalizovaného absolutního spektra ( $A_{NORM(s,f)}$ ) a normalizovaného relativního spektra ( $R_{NORM(s,f)}$ ) tj. absolutní a relativní spektrum každé elektrody [s] v každém frekvenčním pásmu [f] je děleno maximální hodnotou daného spektra ( $A_{MAX(f)}$  a  $R_{MAX(f)}$ ).
3. Hodnoty kordance pro každou elektrodu [s] v každém frekvenčním pásmu [f] jsou vypočteny součtem hodnot  $A_{NORM}$  a  $R_{NORM}$  po odečtení poloviny maximální hodnoty (tj. 0,5 na normalizované škále):

$$CORDANCE_{(s,f)} = (A_{NORM(s,f)} - 0,5) + (R_{NORM(s,f)} - 0,5).$$

Přesný algoritmus výpočtu kordance byl publikován (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994). Pro statistickou analýzu jsme na základě dřívějších studií (Cook et al., 2002; Leuchter et al., 2010) použili průměrné hodnoty QEEG kordance ze třech frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) ve frekvenčním pásmu theta (4 - 8 Hz).

#### *Metodika LORETA / sLORETA*

Hodnocení 3D distribuce proudových hustot bylo provedeno pomocí software LORETA (Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 2002; Pascual-Marqui et al., 1994). LORETA počítá proudovou hustotu v každém kortikálním voxelu jako lineární, vážený součet skalpových elektrických potenciálů. Výsledkem je tedy vypočtení hodnot proudových hustot v každém pásmu pro celkově 2394 voxelů mozkové kůry (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994).

Skupinová statistická analýza individuálních LORETA dat a lokalizace změn v elektrické aktivitě byla provedena za pomoci voxel-by-voxel párových a nepárových t-testů LORETA obrazů, založeném na srovnání log-transformovaných výkonových spekter. Výsledky byly podrobeny korekci pro mnohočetná srovnání za použití tzv. nonparametrického single-threshold testu, vytvořeného na základě teorie randomizace a permutace (Holmes, Blair, Watson, & Ford, 1996). Nulová hypotéza (žádná aktivace) byla zamítnuta, pokud alespoň jedna hodnota  $t$  (voxel,  $t_{MAX}$ ) překračovala kritický práh ( $t_{CRIT}$ ) pro  $p=0.05$ , přičemž hodnota  $t_{CRIT}$  byla stanovena po provedení 5000 randomizací. Voxely s nejvýznamnějším rozdílem proudových hustot v jednotlivých frekvenčních pásmech (ve srovnání s kontrolami) pak byly charakterizovány x, y, z koordinátami v Talairachově prostoru.

### **3. Problematika vybraných psychiatrických onemocnění a jejich léčby**

### **3.1. Panická porucha**

#### **3.1.1. Epidemiologie panické poruchy**

Panická porucha patří mezi nejčastější úzkostné poruchy. Je spojena s významnou morbiditou a komorbiditou. Dominujícím projevem panické poruchy jsou opakované záchvaty masivní úzkosti, které nejsou omezeny na žádnou konkrétní situaci. Na panickou ataku často navazuje trvalý strach z dalšího záchvatu. Jde zpravidla o chronickou poruchu, která je spojena s vážným utrpením pacienta a sociálním handicapem. Celoživotní prevalence panické poruchy v populaci se pohybuje kolem 4,7 %, roční prevalence kolem 2,7 % (R. C. Kessler, Berglund, et al., 2005; R. C. Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005; Weissman et al., 1997). Panická porucha se obvykle objevuje ve věku 15 – 24 let, druhý vrchol je mezi 45 – 54 lety. Je přibližně dvakrát častější u žen. Alespoň s jedním nečekaným záchvatem paniky v průběhu každého roku má zkušenost cca 10 – 12 % lidí (Norton, Dorward, & Cox, 1986). Vyšší výskyt panické poruchy a agorafobie byl zaznamenán u lidí žijících odděleně, u ovdovělých, rozvedených a u obyvatel městských aglomerací (Praško, Herman, Prašková, & Raszka, 2008).

#### **3.1.2. Nálezy zobrazovacích a QEEG studií u panické poruchy**

První funkční zobrazovací nálezy u panické poruchy ukazovaly na aktivaci hipokampu a předních temporálních oblastí. Později se ukázalo, že velkou část aktivace tvoří tonus kraniálních svalů. Obsah šumu v datech z tehdejších PET zařízení byl natolik vysoký, že neumožňoval dostatečnou anatomickou lokalizaci abnormního metabolismu mozku. Výsledky byly následně přehodnoceny superponováním odpovídajících snímků z PET a magnetické rezonance (MR). Od té doby řada studií potvrdila asymetrii metabolismu hipokampu a parieto-temporální hypofunkci v klidu jako nejvíce reprodukováné nálezy.

Úzkostné poruchy se mohou projevit v EEG záznamu desynchronizovanou, plochou křivkou s převahou rychlých vln. Tento nález však není nijak specifický, bývá běžně popisován i u zdravé populace a má malý diagnostický význam. Podobně jako u depresivní poruchy se může u panické poruchy objevit narušení spánkové aktivity (Cervena, Matousek, Prasko, Brunovsky, & Paskova, 2005). Směs snížené a zvýšené aktivity vede k ospalosti během dne a excitaci v noci. U pacientů s panickou poruchou byl



zjištěn zvýšený výskyt epileptiformních EEG abnormit, což bylo 4× častěji než ve skupině pacientů s depresivní poruchou (Jabourian, Erlich, Desvignes, El Hadjam, & Bitton, 1992). Ve vyšetření mapování elektrické mozkové aktivity (BEAM) byly nalezeny abnormity v EEG nad temporálními oblastmi. Jinými autory však nálezy epileptiformních abnormit nebyly u pacientů s panickou poruchou potvrzeny. U 24,3% pacientů s panickou poruchou byl zjištěn zvýšený výskyt intermitentních pomalých vln z pásma theta (Hayashi, Makino, Hashizume, Nakano, & Tsuboi, 2010). Stein and Uhde (1989) zjistili EEG abnormity jen u 14 % pacientů. Žádná z těchto abnormit nesvědčila pro přítomnost epilepsie, nálezy měly nespecifickou povahu. C. A. Zarate Jr et al. (2005) sledovali 54 pacientů trpících panickou poruchou s využitím extenzivního EEG záznamu a CT. Z těchto osob bylo 28% v minulosti léčeno pro temporální epilepsii nebo jinou neurologickou poruchu. U většiny byly zjištěny normální EEG nálezy. Pouze u 23 % byla zjištěna abnormita v pásmu pomalých vln. Naproti tomu Jabourian et al. (1992) nalézají při 24 hodinovém monitorování u 150 nemocných s panickými atakami EEG abnormity až u 63 % nemocných, přičemž až 3/4 z nich mělo abnormity epileptiformní. Dantendorfer et al. (1996) našel ne-epileptické EEG abnormity u 29,2% pacientů s panickou poruchou, ze kterých 60,7 % mělo rovněž abnormní MR nález v septo-hipokampální oblasti.

Asymetrii ve frontálním alfa pásmu pomocí QEEG u pacientů s panickou poruchou zjistili Wiedemann et al. (1999a). Pacienti s panickou poruchou jeví nižší stupeň interhemisferální funkční konektivity ve frontálních oblastech a intra-hemisferické funkční konektivity v obou temporálních oblastech (Hanaoka et al., 2005b). Podobně PET studie většinou detekovaly levo-pravou asymetrii v oblasti hipokampální (pravostranná hyperaktivita), parahipokampální a dolního prefrontálního kortexu (Bisaga et al., 1998; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi, & Faravelli, 1993; Reiman et al., 1986). Stejnému trendu odpovídají výsledky PET studie Praška et al., kde léčba SSRI i KBT vedla ke změně rozdílu pravo–levého vychytávání 18FDG PET v prefrontálních a temporálních lalocích (Prasko et al., 2004).

### *Frontální mozková asymetrie*

V posledních 25 letech došlo k prudkému nárůstu výzkumu zaměřeného na asymetrii mozkových hemisfér a její možný vztah k pozitivním a negativním emocím, osobnosti a psychopatologii. Značné množství EEG studií zjistilo zejména souvislost mezi hemisferální asymetrií ve frontálních kortikálních oblastech a depresivními příznaky. Tyto výsledky byly interpretovány v kontextu teorie o specializaci kortikálních systémů hemisfér zodpovědných za motivační a emoční procesy. V tomto modelu (Davidson, 1992) zprostředkují levé frontální regiony otevřenost a/nebo pozitivní emoce, zatímco pravé

frontální regiony zprostředkují uzavřenost a/nebo negativní emoce. Byl navržen model vulnerability vůči stresu (Coan & Allen, 2004), ve kterém atypický vzorec frontální kortikální asymetrie v klidovém stavu značí stabilní, charakterovému rysu podobný, rizikový faktor pro následný rozvoj deprese nebo jiných s emocemi spojených poruch. Další výzkum ukázal, že klidová frontální EEG asymetrie není výhradně spojena s depresí, ale také s jinými emočními stavy, jako je např. úzkost. Existují důkazy o tom, že různé podtypy úzkosti (např. panika vs. obava) mají odlišný odraz v klidové frontální asymetrii (Heller, Nitschke, Etienne, & Miller, 1997). Funkce pravého frontálního kortexu v uzavřenosti a/nebo negativní emoci naznačuje, že by úzkostní jedinci měli vykazovat vyšší relativní pravostrannou frontální aktivitu v porovnání s neúzkostnými protějšky. Byla publikována data, která podporují tento názor. U lidí se sociální fobií (Davidson, Marshall, Tomarken, & Henriques, 2000) a panickou poruchou (Wiedemann et al., 1999a) byla nalezena vyšší relativní pravostranná frontální aktivita v porovnání se zdravými kontrolami. Navíc klidová frontální EEG asymetrie signifikantně koreluje s měřením stavu nebo rysu úzkosti (Tomarken & Davidson, 1994; Wiedemann et al., 1999a). Jedna studie také prokázala vztah mezi depresí s komorbidní úzkostí na jedné straně a klidovou frontální asymetrií na straně druhé. V této studii komorbidně úzkostní účastníci, na rozdíl od depresivních účastníků bez komorbidity, vykazovali relativní pravostrannou asymetrii v porovnání se zdravými kontrolami (Bruder et al., 1997).

## 3.2. Depresivní porucha

### 3.2.1. Epidemiologie a léčba depresivní poruchy

#### *Základní údaje a psychopatologie*

Depresivní porucha patří mezi nejčastější a nejvíce zneschopňující psychická onemocnění (R.C. Kessler & Ustun, 2011). Celoživotní prevalence depresivní poruchy je 5–15 % u mužů a 9–26 % u žen (Smolík, 2002). Ve střední Evropě se jednoměsíční incidence deprese odhaduje na 3–6 % (Raboch, 2011). Podle odhadů budou ve 21. století afektivní poruchy představovat jednu z nejčastějších příčin nemoci a invalidity ve vyspělých zemích (Lopez, Mathers, Ezzati, Jamison, & Murray, 2006).

Deprese je stav charakterizovaný kromě depresivní nálady, také narušeným fungováním v sociálních, pracovních a jiných důležitých oblastech života. Dále je nápadný pokles zájmu či potěšení z činností, pocity zbytečnosti či nepřiměřené viny, snížené sebevědomí, snížená schopnost myslet a soustředit se, nevole něco začít, ztráta energie, pokles libida, snadná unavitelnost, nechutenství, nespavost, pesimismus a vracející se myšlenky na smrt, které mohou vést k fatálním důsledkům v podobě dokonaného suicidia. Odhaduje se, že 10 - 25 % sebevražd v ČR je důsledkem poruchy nálady a podle retrospektivních psychiatrických autopsií (pítev) se zdá, že afektivní porucha je ve skutečnosti v pozadí 70 - 80 % dokonaných suicidií (Höschl, 2004). Epidemiologickou závažnost deprese potvrzuje také skutečnost, že spotřeba antidepresiv celosvětově dlouhodobě stoupá, jenom v České republice v letech 2003 až 2008 stoupla o více než 40 % (Kantorová, 2011).

I když mají psychiatři k dispozici mnoho účinných antidepresiv, pouze 50 – 70% pacientů odpoví ( $\geq 50$  % redukce příznaků) na terapii prvním antidepresivem (Fava, 2000; Souery, Papakostas, & Trivedi, 2006; Trivedi et al., 2006). Výstupy multicentrické studie STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), porovnávající různé způsoby antidepresivní léčby, ukazují, že pouze 30 % pacientů dosáhne plné remise (bezpříznakový stav) po léčbě prvním antidepresivem (A. J. Rush et al., 2006). Ani po roce a čtyřech následujících antidepresivních intervencích, nedostahuje odpovědi nebo remise nadále přibližně 25 až 30% pacientů (A. Rush et al., 2006). Podle našich statistik zažije v budoucnu přibližně polovina pacientů po první prodělané epizodě deprese další epizodu. Toto procento se zvyšuje s počtem prodělaných epizod (Bareš & Kopeček, 2006). Podíl odpovědi a remise pro určitou antidepresivní medikaci je dobře známý, ale psychiatři dosud nejsou schopni předpovědět, které konkrétní antidepresivum bude účinné u daného

pacienta. V klinické praxi připomíná hledání správného antidepresiva pro daného pacienta, i přes doporučené postupy léčby podle poslední evidence, metodu pokusu a omylu. Jednoznačná je potřeba nalezení metody, která pomůže psychiatrovi vybrat správnou léčbu správnému pacientovi.

#### *Terapeutické přístupy a jejich omezení*

Léčba poruch nálady je komplexní, lze jí rozdělit na lůžkovou a ambulantní péči, které zahrnují farmakologické a nefarmakologické postupy. Z nefarmakologických lze jmenovat např. psychoterapii, elektrokonvulzivní terapii, repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS), hlubokou mozkovou stimulaci (DBS), stimulaci nervus vagus, fototerapii, spánkovou deprivaci a další. Farmakologickou léčbu tvoří v současnosti především 5 generací antidepresiv, jejich různé kombinace a augmentace (zvětšení účinku) pomocí nízké dávky léků z jiných indikačních skupin (např. antipsychotika, thymostabilizéru). Terapeutická účinnost jednotlivých antidepresiv je podobná, terapeutické odpovědi na léčbu dosáhne 50–75 % léčených pacientů (APA, 2006), velké rozdíly jsou ale v nežádoucích účincích (např. útlum, sucho v ústech, zácpa, rozmazané vidění, závratě, erektilní dysfunkce). Antidepresivní účinek nastupuje u všech dostupných antidepresiv s latencí nejméně 3 - 4 týdny. Zpoždění nástupu efektu běžných antidepresiv způsobuje větší morbiditu a vyšší riziko suicidálního chování především v prvních 9 dnech po zahájení antidepresivní terapie. Dle současných paradigmat je zpoždění nástupu účinku antidepresiv způsobeno pozdními adaptivními změnami především neurotrofické signalizační kaskády a glutamatergního systému. Po dosažení remise depresivní poruchy je nutné, aby pacient nadále užíval antidepresiva minimálně půl až jeden rok v tzv. pokračovací léčbě, jejímž cílem je prevence relapsu (návratu příznaků nemoci). S počtem překonaných depresivních epizod se doba užívání antidepresiv úměrně prodlužuje. Po čtvrté epizodě deprese je indikováno celoživotní profylaktické užívání antidepresiva, z důvodu vysokého rizika rekurence (opětovného výskytu) nemoci.

### **3.2.2. Patofyziologie depresivní poruchy**

#### *Rozdělení základních paradigmat*

Hypotézy depresivní poruchy vycházejí z několika různých vědních oborů, i samotná etiologie vzniku je multifaktoriální a individuální. Dva hlavní přístupy ke studii etiologie deprese lze rozdělit na přístup biologické psychiatrie (medicínský) a

psychologický. Medicínskou formulaci teorie deprese pak můžeme zjednodušeně rozdělit na biologickou (genetické faktory, účinky stresu, chronobiologické vlivy), neurochemickou (narušení synaptického přenosu signálu) a imuno-neuro-endokrinní teorii (narušení osy hypothalamus – hypofýza - kůra nadledvin, imunitní funkce) (Bareš & Novák, 2008). V praxi se všechny uvedené oblasti vzájemně prolínají a ovlivňují, uvedené etiologické rozdělení je používáno spíše z didaktických důvodů. U téhož jedince se deprese může rozvinout kombinací různých biologických a psychologických mechanismů.

Neurochemické teorie jsou nástrojem k pochopení významu a funkce základních neurotransmiterových systémů (serotonin, noradrenalin, dopamin), jejichž dysregulace se podílí na vzniku depresivní poruchy. Neurochemické teorie lze pak dále dělit na neuromediátorové, receptorové a post-receptorové. Neuromediátorové teorie předpokládají, že primární příčinou vzniku deprese je zvýšená nebo snížená dostupnost neurotransmiterů na synapsích. Receptorové teorie berou v úvahu, že při vzniku depresivní poruchy hrají svoji roli i počet, afinita a senzitivita pre- a postsynaptických receptorů. A post-receptorové teorie se zaměřují na děje vyvolané aktivací receptoru, tedy v plazmatické membráně, cytoplasmě a buněčném jádru (G-proteiny, systémy druhých posílů, fosforylace a defosforylace, transkripce) (Bareš & Novák, 2008).

#### *Nejnovější glutamatergní paradigma*

V současnosti je vědecká pozornost věnovaná dysfunkci glutamatergního systému a její roli v patofyziologii deprese (Krystal et al., 2002; Sanacora et al., 2004; Sanacora, Treccani, & Popoli, 2012; C. Zarate Jr et al., 2003). Hlavním ionotropním glutamátovým receptorem v mozku je N-metyl-D-aspartátový (NMDA) receptor. Antagonisté NMDA receptoru mají antidepresivní účinky v řadě animálních modelů deprese (Layer, Popik, Olds, & Skolnick, 1995; Meloni et al., 1993; Moryl, Danysz, & Quack, 1993; Papp & Moryl, 1994; Trullas & Skolnick, 1990). Opakované podávání různých tříd antidepresiv potkanům působí změny exprese NR1 podjednotky NMDA receptoru (Boyer, Skolnick, & Fossom, 1998) a změny vazby radioligandu na tyto receptory v oblastech mozku zahrnutých do patofyziologie deprese (Skolnick, 1999). Dysfunkce glutamatergního systému hraje důležitou roli v patofyziologii deprese (Krystal et al., 2002; Sanacora et al., 2004; C. A. Zarate, Quiroz, Payne, & Manji, 2002). V klinických studiích byly prokázány antidepresivní vlastnosti glutamatergních modulátorů lamotriginu a riluzolu (oba jsou inhibitory uvolňování glutamátu) (Calabrese et al., 1999; C. A. Zarate, Jr. et al., 2004; C. A. Zarate Jr et al., 2005).

Jednorázové podání nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů anestetika ketaminu vedlo v 16 klinických studiích k rychle nastupujícímu (hodiny), ale relativně

krátce detekovatelnému (dny) antidepresivnímu efektu (shrnutí v Bunney & Bunney, 2012). Zlepšení v subjektivním i objektivním hodnocení nálady v intervalu od 2 hodin do 7 dní bylo statisticky významně lepší s ketaminem než s placebem (Berman et al., 2000; C. Zarate Jr et al., 2006). Podle našich poznatků nikdy nebyla dokumentována jiná léková nebo somatická léčba (např. spánková deprivace, thyrotropin-releasing hormon, antidepresiva, dexametazon, hydrokortizon, elektrokonvulzivní terapie) (Arana et al., 1995; DeBattista, Posener, Kalehzan, & Schatzberg, 2000; Husain et al., 2004; Marangell et al., 1997; Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999), která by měla za následek tak dramaticky rychlou a prodlouženou odpověď po jednorázovém použití. Hodnocení antidepresivní odpovědi srovnatelné s odpovědí na běžná monoaminoergní antidepresiva po 8 týdnech (62-65%) (Entsuh, Huang, & Thase, 2001; M. E. Thase et al., 2005) bylo u farmakorezistentních pacientů po podání infuze ketaminu dosaženo po jednom dni (C. Zarate Jr et al., 2006). Antidepresivní účinek ketaminu byl demonstrován i u farmakorezistentní bipolární deprese (Diazgranados et al., 2010) a u dalších stavů spojených s depresivními příznaky (Kudoh, Takahira, Katagai, & Takazawa, 2002; Ostroff, Gonzales, & Sanacora, 2005) bez ohledu na jejich příčinu či závažnost. Kromě ketaminu i jiní NMDA antagonisté vyvolávají rychle nastupující antidepresivní účinky, přestože mechanismus těchto účinků dosud nebyl objasněn (Autry et al., 2011).

### **3.2.3. Nálezy zobrazovacích studií a QEEG u depresivní poruchy**

V nejnovější studii Leuchter, Cook, Hunter, Cai, and Horvath (2012) byla klidová funkční konektivita u 121 nemedikovaných depresivních jedinců a 37 zdravých kontrol sledována pomocí QEEG. Cílem studie bylo potvrdit předchozí nálezy narušení konektivity ve funkčně-zobrazovacích studiích. U depresivních pacientů bylo ve srovnání s kontrolami zjištěno signifikantní zvýšení koherencí ve všech pásmech, hlavně ve frontálních oblastech. U pacientů pak byly nalezeny zvýšené koherence ve frekvenčních pásmech theta a alfa mezi frontálními a temporálními či frontálními a parieto-okcipitálními oblastmi. Zvýšení koherencí v pásmu beta bylo nalezeno mezi dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) a temporálními oblastmi. Tyto nálezy autoři interpretují jako snížení selektivity klidové funkční konektivity u deprese, ve světle svých nálezů poukazují na nový kontext interpretace frontálních změn alfa výkonového spektra u deprese (Bruder et al., 1997; Debener et al., 2000; Henriques & Davidson, 1990; von Stein & Sarnthein, 2000).

Předchozí PET a SPECT zobrazovací studie u pacientů s depresivní poruchou ukázaly změny metabolismu převážně v oblasti prefrontální kůry (PFC), předního cingula a hippocampu (W. Drevets, 2000; W. C. Drevets, 1998; Kennedy, Javanmard, & Vaccarino, 1997; Mayberg, 2003b; Videbech, 2000). Několik studií potvrdilo snížení prefrontální kortikální perfuse po léčbě antidepresivy (Brody et al., 2001; Mayberg et al., 2000; Nobler et al., 1994; Saxena et al., 2002). Ve studii Baxter Jr et al. (1989) snížení vychytávání <sup>18</sup>FDG (18-fluoro-deoxyglukóza) v oblasti levého anterolaterálního prefrontálního kortexu (Antero-Lateral Prefrontal Cortex, ALPFC) korelovalo s mírou depresivity hodnocené dle Hamiltonovy škály deprese (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) a po užívání antidepresiv došlo opět k jeho navýšení.

Tyto nálezy potvrzují hypotézu, že depresivní symptomy jsou doprovázeny dysfunkcí frontálních a limbických oblastí, a antidepresivní odpověď na léčbu je zprostředkuje reciproční změny metabolismu těchto mozkových oblastí.

#### **3.2.4. Predikce antidepresivní odpovědi**

Značná část výzkumu podporuje tvrzení, že účinky antidepresivní medikace jsou fyziologicky detekovatelné v EEG (Hunter, Cook, & Leuchter, 2007). Využití EEG v predikci antidepresivní odpovědi je založeno na dřívějších studiích, které identifikovaly řadu EEG parametrů (např. levostrannou převahu proudové hustoty v pásmu alfa nebo celkově nižší proudovou hustotu v pásmu theta před léčbou, apod.) spojených s odpovědí na terapii (Bruder et al., 2001; V.J. Knott, Telner, Lapierre, Browne, & Horn, 1996; Ulrich, Haug, & Fähdreich, 1994). Tyto studie nabídly první evidenci potenciálu kvantitativní EEG predikovat antidepresivní odpověď. Podle Hunterové et al. vede ke zdůvodnění výzkumu frontální EEG aktivity v pásmu theta ve vztahu k antidepresivní odpovědi několik myšlenkových linií. Konzistentním nálezem zobrazovacích studií u depresivních pacientů je odlišný metabolismus nebo perfuse dorsolaterálního prefrontálního kortexu a/nebo předního cingulárního kortexu (W. C. Drevets, 2007; Frangou, 2006; Mayberg, 2003a). Obě mozkové struktury jsou jak neuroanatomicky tak i funkčně propojené. Theta aktivita (4–8 Hz), zachycena z prefrontálních EEG elektrod, pravděpodobně odráží současně aktivitu dorsolaterálního prefrontálního kortexu a projekci rytmu generovaného předním cingulárním kortexem (Asada, Fukuda, Tsunoda, Yamaguchi, & Tonoike, 1999; DA Pizzagalli, Oakes, & Davidson, 2003). Zvýšený metabolismus glukózy v rostrální části předního cingula (Brodmannova area 24/32) před léčbou predikuje odpověď a

hyperaktivita (vyšší proudová hustota v theta pásmu) v téže oblasti souvisí s mírou odpovědi na léčbu depresivních pacientů (Mulert et al., 2007; D. Pizzagalli et al., 2001).

Recentní evidence naznačuje, že změna hodnoty QEEG kordance by mohla být užitečná v predikci antidepresivní odpovědi (Hunter et al., 2007). Studie výzkumného týmu prof. Cooka a prof. Leuchtera ukázaly, že snížení prefrontální QEEG theta kordance u depresivních pacientů, po 1 nebo 2 týdnech užívání antidepresiva ze skupiny SSRI nebo SNRI, může predikovat klinickou odpověď po osmi týdnech léčby (Cook et al., 2002). Na rozdíl od odpovědi na léčbu antidepresivem, při odpovědi na placebo má změna prefrontální QEEG theta kordance obrácený směr, tj. dochází k její zvýšení (Leuchter, Cook, Witte, Morgan, & Abrams, 2002). Řada studií demonstrovala prediktivní potenciál snížení prefrontální QEEG kordance u léčebné odpovědi na různé skupiny antidepresiv (Cook et al., 2005). Náš výzkumný tým v uplynulých letech replikoval tyto nálezy a potvrdil, že redukce prefrontální QEEG theta kordance po 1 týdnu antidepresivní léčby (tj. v době kdy nejsou patrné žádné klinické změny) u farmakorezistentních pacientů predikuje klinicky projevenou léčebnou odpověď po 4 týdnech (Bares et al., 2007). Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) redukce frontální kordance v naší studii byla stanovena na 0,71 resp. 1,0 (Bares et al., 2007).

#### *Frontální theta aktivita v kontextu nálezů neurovizuálních studií*

Předchozí EEG/ MEG studie (Asada et al., 1999) a EEG/ PET (DA Pizzagalli et al., 2003) naznačily, že frontální theta aktivita je odrazem aktivity předního cingula. Tyto údaje byly podpořeny recentní EEG a fMRI studií default modu (Scheeringa et al., 2008). Strukturální abnormality v oblasti předního cingula u pacientů s depresivní poruchou byly již dříve popsány v MRI studiích (Hajek, Kozeny, Kopecek, Alda, & Hoschl, 2008) a PET (W.C. Drevets et al., 1997). Respondéři a nonrespondéři na antidepresivní terapii vykazovali ve frontální oblasti rozdíly v theta aktivitě (Mulert et al., 2007; D. Pizzagalli et al., 2001), v glukózovém metabolismu (Mayberg et al., 2000) a prokrvení dle fMRI (Greicius et al., 2007; Chen et al., 2007) nebo SPECT (Langguth et al., 2007).

Předchozí studie popisují propojení poklesu theta prefrontální kordance s predikcí antidepresivní odpovědi na různé léčebné modalitty jako jsou rozdílné antidepresiva (Bares et al., 2008; Bares et al., 2006; Bares et al., 2007; Bareš et al., 2010; Cook et al., 2002; Cook et al., 2005) nebo rTMS (Kopecek, Bares, Brunovsky, & Stopkova, 2007). Pozdější odpověď na placebo byla spjata se vzestupem prefrontální theta kordance (Leuchter et al., 2002) nebo dissimulací (Kopecek, Sos, et al., 2007).



#### 4. Speciální část – soubor 5 původních vědeckých prací

Šóš P, Brunovský M, Horáček J, Bareš M, Kopeček M.

*Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy.*

Psychiatrie 2008;12(3):167-171.

Kopřivová J, Šóš P, Praško J.

*Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.*

Psychiatrie 2009;13(4):165-8.

Bareš M, Brunovský M, Novák T, Kopeček M, Stopková P, Šóš P, Krajča V, Höschl C.  
*The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments.*

Eur Neuropsychopharm 2010;20(7):459-466. (IF 2010=4,201)

Kopeček M, Tišlerová B, Šóš P, Bareš M, Novák T, Krajča V, Brunovský M.

*QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report.*

Neuroendocrinol Lett 2008;29(3):295-302. (IF 2008: 1,359)

Šóš P, Klírová M, Novák T, Kohútová B, Horáček J, Páleníček T.

*Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression.*

Neuroendocrinol Lett 2013;34(4):101-107. (IF 2011: 1,296)

#### **4.1. Studie 1**

##### **Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.**

Autoři: *Kopřivová Jana, Šóš Peter, Praško Jan*

##### **4.1.1. Souhrn studie 1**

U pacientů s panickou byla nalezena vyšší relativní pravostranná frontální EEG aktivita v porovnání se zdravými kontrolami, stejně jako abnormality v zastoupení frekvenčních pásem v EEG spektru. Dosud však chybí práce zaměřená na lokalizaci zdrojů EEG, a tedy i informace o tom, kde je abnormální EEG aktivita generována. Do studie bylo zařazeno 14 pacientů s panickou poruchou (F40.01 a F41.0 podle MKN-10) a 14 zdravých kontrol. Skupiny se nelišily vzhledem k věku, pohlaví a lateralitě. EEG bylo snímáno standardní metodikou v klidovém stavu a při zavřených očích z 19 lokalit na skalpu. Pomocí modelu sLORETA (standardizovaná elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením) byla u každého jednotlivce spočítána absolutní a relativní proudová hustota v 2394 voxelech mozkové kůry a 8 frekvenčních pásmech. Skupiny byly porovnány pomocí randomizačně-permutační statistiky a výsledky byly korigovány na mnohočetná srovnávání. Za signifikantní byly považovány clustery obsahující minimálně 50 signifikantních voxelů. Pacienti s panickou poruchou vykazovali vyšší aktivitu v pásmu absolutní beta1 (12,5 – 16 Hz) a beta2 (16,5 – 21,5 Hz) v laterální prefrontální kůře a výraznou převahou vpravo. Beta2 byla u pacientů navíc snížena v levé dolní parietální kůře. Nálezy ukazují na hyperaktivitu pravé frontální kůry u pacientů s panickou poruchou.

##### **4.1.2. Úvod studie 1**

Teoretické východiska k frontální mozkové asymetrii jsou uvedeny v teoretickém úvodu, kapitola 3.1.2. Nálezy zobrazovacích a QEEG studií u panické poruchy.

EEG studie u pacientů s panickou poruchou zjistily kromě frontální asymetrie (Wiedemann et al., 1999b) nižší interhemisferální konektivitu mezi frontálními regiony a nižší intrahemisferální konektivitu v temporálních oblastech (Hanaoka et al., 2005a) a různé změny v zastoupení frekvenčních pásem ve spektru (Cook, O'Hara, et al., 1998; C.

A. Zarate et al., 2002). Dosud však chybí práce zaměřená na lokalizaci zdrojů EEG, a tedy i informace o tom, kde je abnormální EEG aktivita generována.

EEG studie u pacientů s panickou poruchou zjistily kromě frontální asymetrie nižší interhemisféralní konektivitu mezi frontálními regiony a nižší intrahemisféralní konektivitu v temporálních oblastech (Hanaoka et al., 2005b) a různé změny v zastoupení frekvenčních pásem ve spektru (Gordeev, 2008; V. J. Knott, Bakish, Lusk, Barkely, & Perugini, 1996). Tyto nálezy jsme potvrdili v naší EEG studii, kde jsme srovnávali funkční změny u pacientů s panickou poruchou bez medikace a pacientů léčených pomocí SSRI. Do studie bylo zařazeno 33 pacientů denního sanatoria trpících panickou poruchou s medikací ( $n=14$ ) nebo bez medikace ( $n=19$ ). Kontrolní skupinu tvořilo 33 zdravých dobrovolníků. EEG inter- a intra- hemisféralní koherence byly měřeny mezi 19 elektrodovými páry.

Při porovnání nemedikovaných pacientů s panickou poruchou se zdravými kontrolami byl zjištěn pokles inter-hemisféralních frontálních koherencí a intra-hemisféralních prefronto-frontolaterálních koherencí ( $p=0,05$ ). Srovnání pacientů užívajících SSRI se zdravými kontrolami ukázalo pokles inter-hemisféralních frontálních koherencí a intra-hemisféralních frontolaterálních koherencí vpravo i vlevo ( $p=0,005$ ) (Sos, Brunovsky, Prasko, & Novak, 2007) (Obrázek 4).

V následujícím kroku jsme se v celé skupině pacientů s panickou poruchou ( $n=33$ ) podívali na lokalizaci EEG zdrojů v porovnání se zdravými kontrolami. Našli jsme zvýšení beta1 a beta2 aktivity ve frontálním kortexu zahrnující rovněž insulu a orbitofrontální mozkovou kůru ( $p<0.01$ ) (Obrázek 5) s pravostranným maximem u pacientů s panickou poruchou. Dalším nálezem byl bilaterální pokles proudových hustot ve frekvenčním pásmu alfa v okcipitálních kortikálních oblastech zahrnující rovněž precuneus a zadní cingulum ( $p<0.02$ ) (Sos, Brunovsky, Prasko, Kopřivova, & Tislerova, 2008).

K odlišení efektu medikace se naše další práce zaměřila na lokalizaci zdrojů EEG u nemedikovaných pacientů s panickou poruchou, a tedy i informace o tom, kde je abnormální EEG aktivita generována (Kopřivová et al., 2009).

V následující studii jsme použili metodu sLORETA (standardizovaná elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením), která pomocí matematického modelu odhaduje lokalizaci zdrojů EEG signálu v jednotlivých voxelech mozkové kůry. Metoda není zaměřena na sledování asymetrie mezi hemisférami, ale byla použita pro srovnání aktivity v korespondujících oblastech u pacientů a kontrol. Případné rozdíly mohou být v závislosti na frekvenci a lokalizaci interpretovány jako snížení či zvýšení aktivace dané oblasti. Naším cílem bylo odpovědět na otázku, zda se EEG aktivita pacientů s panickou poruchou liší od EEG aktivity kontrol. Na základě výše uvedených studií o frontální asymetrii u panické poruchy a o souvislosti pravostranné hyperakvity s negativními

emocemi jsme předpokládali, že pacienti s panickou poruchou budou mít ve srovnání s kontrolami zvýšenou aktivitu v pásmu excitačních frekvencí beta v pravé frontální kůře.

#### **4.1.3. Metodika studie 1**

##### *Charakteristika souboru*

Do studie bylo zařazeno 14 nemedikovaných pacientů s primární diagnózou panické poruchy diagnostikované podle MKN-10 jako agorafobie s panickou poruchou (F40.01, 7 pacientů) nebo panická porucha (F41.0, 7 pacientů) a 14 zdravých kontrol (Tabulka 1). Vylučovací kritéria zahrnovala současné závažné nebo chronické onemocnění, zneužívání návykových látek, mentální retardaci, organickou duševní poruchu, anamnestický výskyt psychózy, poruchu nálady, vážný úraz hlavy nebo neurochirurgický zákrok. Studie byla schválena místní etickou komisí.

##### *Snímání EEG dat a LORETA analýza*

EEG bylo snímáno v klidovém stavu a při zavřených očích z 19 standardních lokalit na skalpu (systém 10-20) pomocí diferenčního zesilovače BrainScope (Unimedis, Česká republika) vůči referenci FCz nebo Cz se vzorkovací frekvencí 250 nebo 256 Hz. Data byla importována do software Eureka (NovaTechEEG, Arizona, USA), kde byly odstraněny artefakty. Pokud záznam obsahoval kontinuální svalové artefakty nebo příliš mnoho očních artefaktů, byly odstraněny jako nezávislé komponenty pomocí software ICoN (NovaTechEEG, Arizona, USA). Před analýzou byla data převzorkována na 128 Hz a převedena vůči společné referenci (common average). Následně byla pro každého jednotlivce, 2394 voxelů mozkové kůry a 8 frekvenčních pásmech (delta: 2 – 3,5 Hz; theta: 4 – 7,5 Hz; alfa1: 8 – 10 Hz; alfa2 10,5 – 12 Hz; beta1: 12,5 – 16 Hz; beta2: 16,5 – 21,5 Hz; beta3: 22 – 30 Hz; gama: 30,5 – 40 Hz) vypočtena absolutní a relativní proudová hustota podle modelu sLORETA (Pascual-Marqui, 2002).

##### *Statistická analýza*

Na výsledná data byla aplikována logaritmická transformace a 14 mm smoothing. Absolutní proudová hustota byla navíc u každého jedince normalizována vzhledem k celkovému výkonu v daném pásmu. Skupiny byly porovnány pomocí randomizačně-permutační statistiky (10 000 permutací) v software MhyT (NovaTechEEG, Arizona, USA). Všechna pásma byla testována simultánně a výsledky byly korigovány na mnohočetná srovnávání pomocí *t*-sum statistiky založené na kombinaci *t* statistik

(Congedo, Finos, & Turkheimer, 2004). Za signifikantní byly považovány clusterly obsahující minimálně 50 voxelů.

#### **4.1.4. Výsledky studie 1**

Sledované demografické charakteristiky obou souborů se nelišily. Všichni respondenti byli praváci a skupiny byly ekvivalentní vzhledem k věku i pohlaví (Tabulka 1).

Pacienti s panickou poruchou měli ve srovnání s kontrolami vyšší výkon v normalizované absolutní proudové hustotě v pásmu beta1 a beta2 ve frontální kůře (práh  $t = 3,39$ ,  $p < 0.05$ ) (Obrázek 6; Tabulka 2). Vyšší aktivita v pásmu beta1 u pacientů ve srovnání s kontrolami byla lokalizována v oboustranné laterální prefrontální kůře s výraznou pravostrannou převahou. Vyšší aktivita v pásmu beta2 byla zjištěna pouze v pravé laterální prefrontální kůře. V pásmu beta2 vykazovali pacienti navíc nižší aktivitu v menším clusteru v oblasti dolní parietální kůry (Tabulka 2). V dalších frekvenčních pásmech a v relativní proudové hustotě nebyl mezi pacienty a kontrolami rozdíl.

#### **4.1.5. Diskuse a závěry studie 1**

Zvýšené množství beta aktivity u pacientů s panickou poruchou dominující v pravé hemisféře je v souladu s předchozími nálezy zobrazovacích a elektrofyziologických metod a vzhledem k tomu, že beta aktivita je považována za projev excitační aktivity (Pascual-Marqui et al., 1999), ukazuje na pravoemisferální hyperaktivaci u pacientů s panickou poruchou. Vyšší množství beta aktivity v pravé hemisféře bylo v nedávné době popsáno u pacientů s panickou poruchou s agorafobií (Gordeev, 2008).

Pro hyperaktivaci pravé hemisféry u pacientů s panickou poruchou svědčí několik dříve zjištěných skutečností: 1) Pravá hemisféra kontroluje a zpracovává autonomní a interoceptivní signály (Katkin, Cestaro, & Weitkunat, 1991), které hrají významnou roli ve vývoji a udržování panické poruchy (Ehlers & Breuer, 1992). 2) Většina pacientů s panickou poruchou je charakterizována vyhyčbavým chováním (Rachman & Levitt, 1985), které je zřejmě kontrolováno pravými frontálními oblastmi mozku (Sutton & Davidson, 1997). Předchozí práce popsaly trend k vyššímu regionálnímu krevnímu průtoku v pravém mediálním frontálním a pravém horním frontálním gyru u pacientů s panickou poruchou oproti kontrolám (Eren, Tükel, Polat, Karaman, & Unal, 2002) a pomocí infračervené

spektroskopie také zvýšenou aktivaci v pravé laterální prefrontální kůře u geneticky definované podskupiny panických pacientů (Tanii et al., 2009). Na abnormality pravé prefrontální kůry u pacientů s panickou poruchou ukazuje také zjištění vyšší aktivity benzodiazepinového receptoru v pravém středním a dolním frontálním gyru (Kuikka, Pitk Nen, Lepola, Partanen, & Vainio, 1995). Narušené informační zpracování v pravé prefrontální kůře se může, podle autorů, účastnit vzniku panické poruchy.

Vztah mezi pravostrannou frontální hyperaktivací a symptomy panické poruchy není plně objasněn, nicméně byla prokázána souvislost mezi aktivitou frontální kůry a aktivitou amygdaly (Wiedemann et al., 1999a). PET studie zdravých dobrovolníků ukazují, že existuje reciproční vztah mezi metabolismem glukózy v levé mediální a laterální prefrontální kůře a metabolismem glukózy v amygdale. Naopak lidé s větším relativním metabolismem glukózy vpravo prefrontálně mají vyšší metabolickou aktivitu v amygdale, která se účastní vyjádření a zpracování negativních emocí a učení vztahujícímu se k ohrožujícím podnětům. Zvýšená aktivace v oblasti pravé prefrontální kůry i amygdaly byla zjištěna u různých typů úzkostných poruch a zdá, že redukce aktivity pravé prefrontální kůry souvisí se zlepšením klinických symptomů (Davidson, 2002). Nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace u pacientů s panickou poruchou a komorbidní depresí cílená na pravý dorzolaterální prefrontální kortex vedla ke zlepšení symptomů panické poruchy i deprese a zároveň ke zvýšení motorického prahu v pravé hemisféře (Mantovani et al., 2007). Prasko et al. (2004) prokázali, že úspěšná léčba (antidepresiva i kognitivně-behaviorální terapie) vedla u pacientů s panickou poruchou ke snížení metabolismu glukózy v několika oblastech pravé hemisféry, včetně frontálních.

Levá dolní parietální oblast nepatří ke klíčovým oblastem, o nichž se předpokládá, že hrají roli v patofyziologii panické poruchy. Nižší aktivita v tomto regionu v pásmu beta2 u pacientů oproti kontrolám proto nebyla *a priori* očekávána. Nicméně dvě PET studie, které zjistily snížený krevní průtok v oblasti levé parietální kůry u pacientů s panickou poruchou (Meyer, Swinson, Kennedy, Houle, & Brown, 2000; Nordahl et al., 1990), podporují validitu tohoto nálezu. Navíc se ukazuje, že stejně jako frontální asymetrie se u pacientů s panickou poruchou může vyskytovat asymetrie parietální aktivity, opět s pravostrannou převahou, tedy s relativní levostrannou hypoaktivací a relativní pravostrannou hyperaktivací (Wiedemann et al., 1999a). Podle Heller et al. (1997) je zvýšená aktivita pravé parietální kůry spojena s úzkostným nabuzením, zatímco aktivita levé parietální kůry se účastní úzkostných obav.

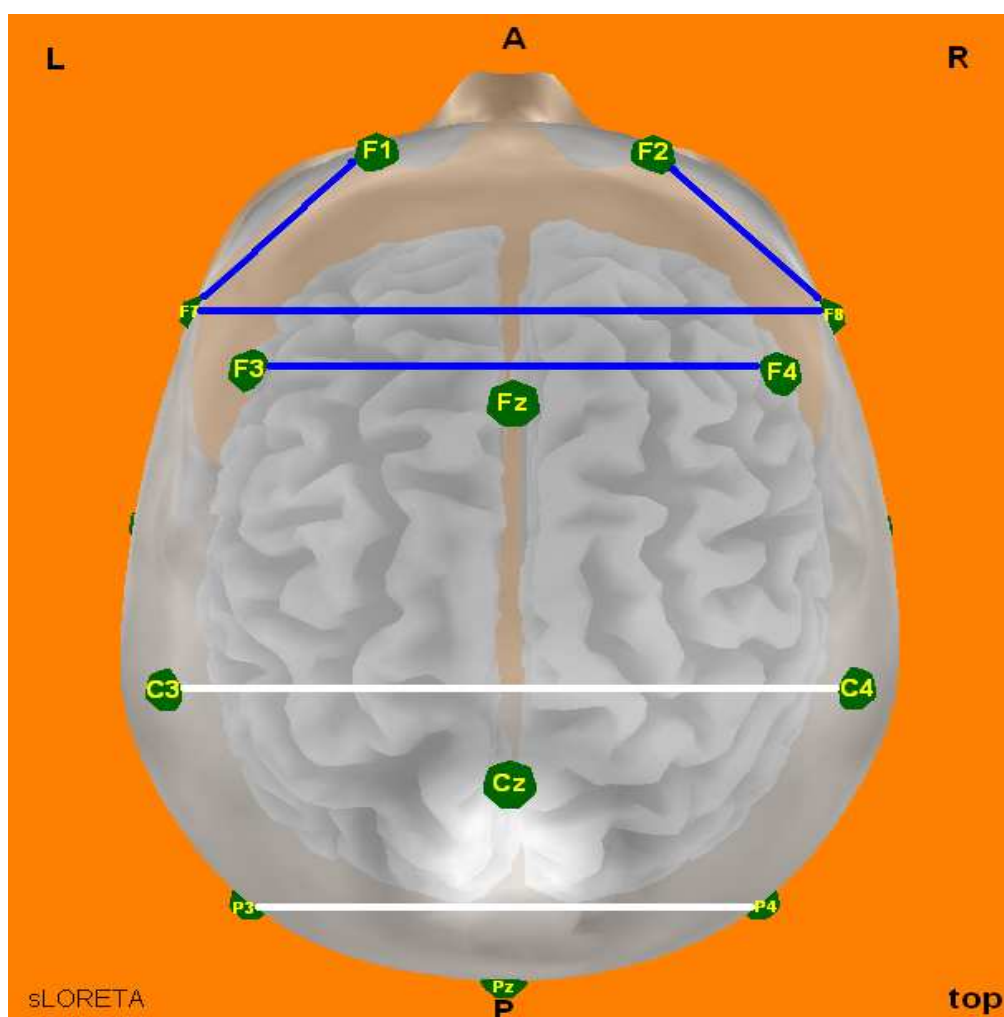
Limitujícím faktorem naší studie je kromě malého vzorku také skutečnost, že pacienti s agorafobií i bez agorafobie byli posuzováni společně. Přestože obě podskupiny

nebývají ve většině studií hodnoceny zvlášť, není vyloučeno, že mohou mít odlišné neurobiologické charakteristiky včetně EEG (Gordeev, 2008).

Práce přináší první poznatky o lokalizaci zdrojů EEG u panické poruchy a její výsledky mohou přispět k hledání vodiček pro nefarmakologickou léčbu tohoto onemocnění, jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace a neurofeedback.

#### Obrázek 4

*Schéma zobrazuje spojnici označené elektrodové páry, ve kterých byly sledovány EEG koherence u pacientů s panickou poruchou na medikaci antidepresivy ze skupiny SSRI.*



L – vlevo; R – vpravo; A – vpředu; P – vzadu;

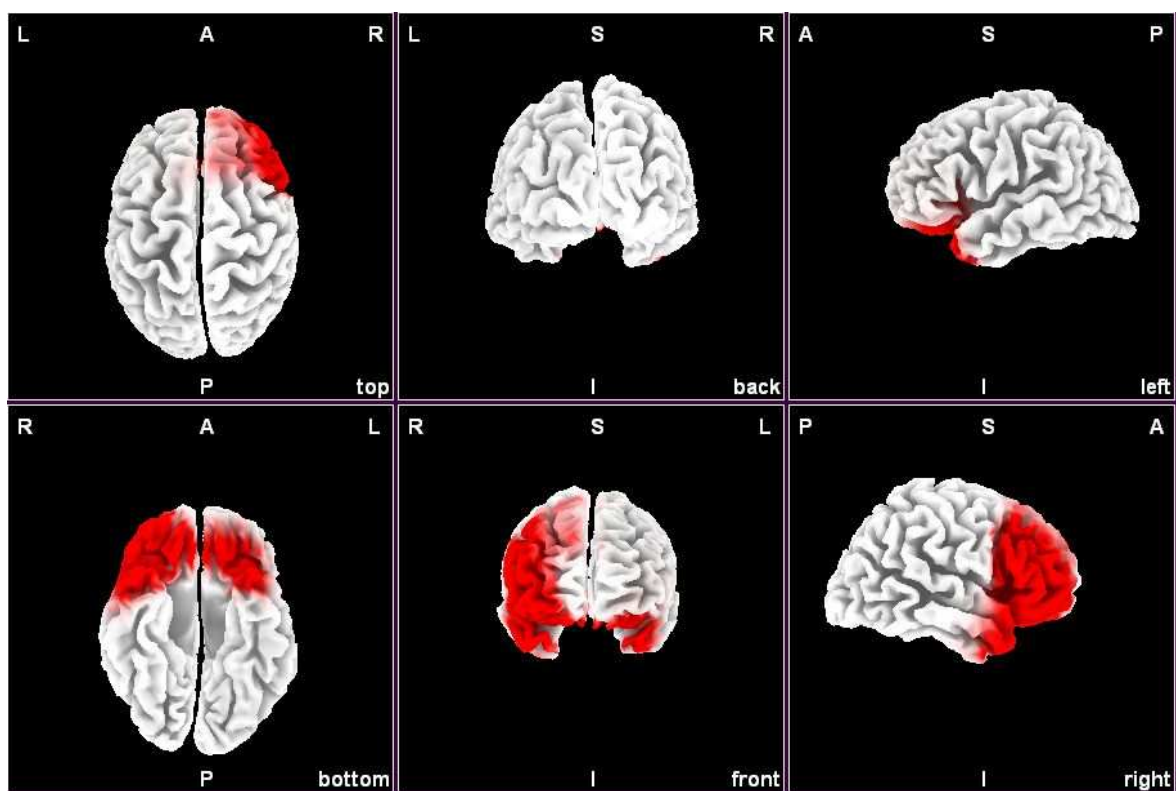
bílá spojnice – nesignifikátní EEG koherence

modrá spojnice – signifikantní pokles EEG koherence ( $p=0,005$ )

(Sos et al., 2007)

## Obrázek 5

*LORETA proudová hustota u pacientů s panickou poruchou (medikovaných i bez medikace) ve srovnání se zdravými kontrolami.*



top – zhora; bottom – zdola; back – zezadu; front – zepředu; left – zleva; right – zprava

L – vlevo; R – vpravo; A – vpředu; P – vzadu; S – nahoře, I – dole

červená barva – oblasti se zvýšenou proudovou hustotou ve frekvenčním pásmu beta ( $p=0,01$ ) (Sos et al., 2008)



## Tabulka 1

*Demografické charakteristiky souboru.*

Charakteristiky souboru	Pacienti (N = 14)		Kontroly (N = 14)	
	průměr	SD	průměr	SD
věk (roky)	33,3	10,4	33,3	10,0
pohlaví (muži:ženy)	5:9	NA	5:9	NA
lateralita (praváci:leváci)	14:0	NA	14:0	NA

SD – směrodatná odchylka; NA – není aplikovatelné

## Tabulka 2

*Lokalizace a počet voxelů mozkové kůry s významně odlišnou absolutní proudovou hustotou u pacientů s panickou poruchou ve srovnání s kontrolami ( $p < 0.05$ ).*

Frekvenční pásmo a lokalizace	Pravá hemisféra		Levá hemisféra	
	přůměrné $t$	sign. voxely	přůměrné $t$	sign. voxely
<b>beta1 (12,5 - 16 Hz)</b>				
Horní frontální gyrus (BA 8, 9, 10)	3,68	48	NA	0
Střední frontální gyrus (BA 9, 10, 11, 46)	3,67	36	NA	0
Dolní frontální gyrus (BA 10, 46, 47)	3,54	10	NA	0
Mediální frontální gyrus (BA 9)	3,47	2	NA	0
Dolní parietální kůra (BA 40)	NA	0	-3,46	2
<b>beta2 (16,5 - 21,5 Hz)</b>				
Horní frontální gyrus (BA 8, 9, 10)	3,74	24	NA	0
Střední frontální gyrus (BA 8, 9, 10, 46)	3,62	37	NA	0
Dolní frontální gyrus (BA 10, 46)	3,44	9	NA	0
Dolní parietální kůra (BA 40)	NA	0	-3,75	51

BA – Brodmannova area; NA – neaplikováno;

kladná hodnota – zvýšení proudové hustoty; záporná hodnota – snížení proudové hustoty

## Obrázek 6

*Lokalizace clusterů s významně odlišnou proudovou hustotou u pacientů s panickou poruchou ve srovnání s kontrolami ( $p < 0,05$ ) v pásmu beta1 (a) a beta2 (b, c).*



a – pohled zepředu; b – pohled zepředu; c – pohled zleva

## **Související publikace ke studii 1**

**Sos P**, Brunovsky M, Prasko J, Novak T. *Brain functional connectivity in patients with panic disorder*. World Journal of Biological Psychiatry 2007;8(Suppl. 1):162-3.

**Šóš, P.**, Brunovský, M., Praško, J. *Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on EEG coherence in patients with panic disorder*. Psychiatrie, 2007;11(Suppl. 1):40.

**Sos P**, Brunovsky M, Prasko JP, Koprivova J, Tislerova B. *Low resolution brain electromagnetic tomography findings in panic disorder*. European Psychiatry 2008;23:356-7.

Kopřivová J, **Šóš P**, Praško J. *Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou*. Psychiatrie 2009;13(4):165-8.

**Šóš, P.**, Kopřivová, J., Brunovský, M., Praško, J. *Panická porucha prizmatem nových elektrofyziologických metod*. Psychiatrie, 2010, roč. 14, č. Supl.1, s. 39.

## 4.2. Studie 2

### Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. Kazuistika.

Autoři: Šóš *Peter*, Brunovský *Martin*, Horáček *Jiří*, Bareš *Martin*, Kopeček *Miloslav*

#### 4.2.1. Souhrn studie 2

Na kazuistické studii pacientky s depresivní poruchou jsou demonstrovány možnosti využití informace o elektrické aktivitě mozku (EEG) při predikci odpovědi na léčbu a příp. predikci udržení této odpovědi. Klidový EEG záznam depresivní pacientky, která odpověděla na novou antidepresivní léčbu (venlafaxin), byl analyzován po 1, 4 a 14 týdnech, pomocí metod kvantitativní elektroencefalografie (qEEG): kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie (sLORETA - standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography). Byl zaznamenán pokles prefrontální EEG theta kordance již po prvním týdnu léčby (v čase, kdy nebyly zjevné klinické známky zlepšení) a stálost remise korelovala se zvyšujícím a rozšiřujícím se trendem proudové hustoty theta aktivity (4-8 Hz) v zadním cingulu.

#### 4.2.2. Úvod studie 2

Současné funkčně zobrazovací studie ukazují na několik mozkových oblastí s odlišným metabolismem a/nebo perfuzí u pacientů s depresivní poruchou. Nejlépe průkazné oblasti s odlišným vzorcem metabolismu měřeným pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) a jedno-fotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) jsou prefrontální kortex (PFC), přední a zadní cingulární kortex a hippocampus (W. C. Drevets, 1998; W.C. Drevets et al., 1997; Kennedy et al., 1997; Mayberg, 1997, 2003b; Mayberg et al., 1999; Videbech, 2000). Předpokládá se, že symptomatický depresivní stav je doprovázen poklesem aktivity dorsolaterálního PFC a vzestupem neuronální aktivity ventrolaterálního PFC a předního cingula (W. C. Drevets, 1998; Mayberg et al., 1999). Nejvíce konzistentní změnou klidového metabolismu mozku u deprese je inverzní vztah mezi aktivitou PFC a závažností deprese (Videbech, 2000). Několik studií s PET nebo SPECT prokázalo redukci prefrontální kortikální perfuze a/nebo metabolismu mozku, následující po efektivním antidepresivní léčbě (Brody et al., 2001; W. C. Drevets, 1998;

Nobler et al., 1994; Saxena et al., 2002). Tři malé studie ukázaly, že u pacientů s depresivní poruchou může snížení frontální aktivity (měřené pomocí EEG kordance v theta pásmu) predikovat odpověď na léčbu již po jednom týdnu užívání antidepresiv (Bares et al., 2007; Cook et al., 2002; Cook et al., 2005). Hodnota EEG theta kordance pozitivně korelovala s kortikální perfuzí měřenou PET (Leuchter et al., 1999), proto předpokládáme, že pokles prefrontální theta kordance bude odpovídat poklesu prefrontální elektromagnetické aktivity. Pacienti s depresivní poruchou, kteří odpověděli na léčbu, měli před léčbou vyšší metabolismus glukózy v rostrálních oblastech předního cingulárního kortexu (Brodmanova area, BA 24a/b) než non-respoděři a zdraví dobrovolníci (Mayberg et al., 1997; Mayberg et al., 2000).

Elektromagnetická tomografie (sLORETA - standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography) je relativně nová metoda zpracování EEG signálu, pomocí které lze odhadnout lokalizaci elektrické aktivity v mozkové kůře a části limbických struktur (Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 1994).

#### **4.2.3. Anamnestická data studie 2**

Třiačtyřicetiletá žena, s anamnesticky diagnostikovanou úzkostně-depresivní poruchou a panickými stavy od 29 let a dále od 41 let s depresivní poruchou, byla přijata na kliniku PCP (Psychiatrické centrum Praha) pro druhou epizodu středně těžké deprese trvající cca dva měsíce. Osobnost byla hodnocena jako akcentovaná se závislými rysy.

Matka pacientky, neléčená alkoholička, zemřela ve 62 letech na karcinom vaječníku, léčila se pro hypofunkci štítné žlázy. Jinak byla pacientka bez psychiatrické hereditární zátěže. Porod a perinatální vývoj v normě, překonala běžná dětská onemocnění, dále nebyla vážněji somaticky nemocná. Úraz hlavy neměla, v bezvědomí nebyla, bez anamnézy křečí či epileptických paroxysmů, neuroinfekce negovala, endokrinologicky se neléčila. Alkohol pila příležitostně, nekouřila, drogy neužívala.

Otce pacientka nezná. Vyrůstala pouze s matkou, otec opustil rodinu záhy po jejím narození. Pacientka udávala pozdější obtíže s integrací do kolektivu. Matka si našla přítele, se kterým pacientka dobře vycházela. Vdala se a žije v relativně harmonickém manželství, je matkou dvou dětí. Dcera (15 let) se léčí pro hypofunkci štítné žlázy. Pacientka studovala VOŠ pedagogickou se zaměřením na předškolní věk, nyní pracuje jako učitelka prvního stupně ZŠ.

Poprvé vyhledala psychiatrickou péči po prvním porodu v roce 1993, pro úzkostné a depresivní stavy. Trpěla četnými obavami, že nebude schopna dítě zaopatřit a nereálnými

výčitkami, že jí dítě zemře. Po roce docházení do psychiatrické ambulance a užívání fluoxetinu absolvovala denní stacionář pro pacienty s anxiózními poruchami. Pro progredující ústup úzkostně-depresivní symptomatiky byl fluoxetin postupně vysazen. Relaps potíží nastal v roce 2006 po návratu manžela do zaměstnání po delší době společného soužití. Depresivní symptomatika byla neúspěšně léčena řadou antidepresiv v kombinaci s anxiolytiky. Pacientka byla na jaře roku 2008 přijata na otevřené oddělení kliniky PCP (Psychiatrické centrum Praha). Po vysazení původní medikace a podepsání informovaného souhlasu byla zařazena do studie porovnávající efektivitu venlafaxinu a rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace). Medikaci tolerovala bez obtíží. Relativně rychle dochází ke zlepšení nálady. Po 4 týdnech pobytu dosáhla odpovědi na léčbu, přetrvávala pouze iniciální dyssomie a residua ranní úzkosti. Poslední 3 měsíce užívala stabilní medikaci: venlafaxin 225 mg/den, bromazepam 0,75 mg/den, hydroxyzin 50 mg/den, prometazin 1 tbl/den, hypnogen 1 tbl/den.

#### **4.2.4. Metodika studie 2**

Diagnóza středně těžké depresivní fáze dle MKN-10 byla potvrzena použitím Mini – International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., česká verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). Pacientka podstoupila v průběhu 3,5 měsíců vždy ve stejnou denní dobu celkem čtyřikrát klinické škálování pomocí MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (Montgomery & Åsberg, 1979), CGI (Clinical Global Impression) (Guy, 1976) a BDI (Beck Depression Inventory) (A. T. Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) a elektroencefalografické (EEG) vyšetření - na začátku léčby (baseline), po týdnu a po 4 týdnech od zahájení léčby venlafaxinem, dále pak v následném sledování 2,5 měsíce po propuštění z hospitalizace. Desetiminutový EEG záznam byl snímán v klidu při zavřených očích se vzorkovací frekvencí 250 Hz devatenácti elektrodami umístěnými na skalpu podle mezinárodního systému 10/20 oproti referenční elektrodě umístěné mezi elektrodami Cz a Fz ve střední čáře. EEG křivka byla hodnocena nejprve vizuálně a následně dvěma kvantitativními algoritmy: 1) kordanční analýzou (pomocí software WaveFinder v.2.80, Unimedis, Praha), 2) elektromagnetickou tomografií - sLORETA (Standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography) (Pascual-Marqui, 2002). Po selekci třiceti dvousekundových bezartefaktových úseků z každého záznamu, digitální filtraci 0,5 až 30 Hz a přepočítání na referenci rovné průměru signálu všech elektrod, tzv. common average, byly data podrobeny zpracování. Frekvenční pásma byla definována následovně: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz) a beta (12-20 Hz). EEG

kordance byla vypočtena využitím algoritmu určeného pro výzkumné účely (Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994). Následně byla vypočtena průměrná hodnota kordance ze třech frontálních elektrod (Fp1, Fp2 a Fz) v theta frekvenčním pásmu (podrobněji viz Bares et al., 2007). Lokalizace proudových hustot v mozkové kůře a části limbických struktur byla určena a zobrazena pomocí softwaru sLORETA (Pascual-Marqui et al., 2002). Srovnávány byly jednotlivé záznamy po 1, 4 a 14 týdnech s baseline křivkou pomocí neparametrické statistiky - t-testu pro nezávislé výběry.

#### **4.2.5. Výsledky studie 2**

Při vizuálním hodnocení EEG záznamů bylo patrné vyšší množství beta aktivity difusně s převahou nad předními kvadranty, kde byl častější výskyt tzv. beta vřeten jako známek úzkostnosti pacientky a ovlivnění křivky aktuální medikací benzodiazepiny.

##### *Klinická měření*

Pacientka se středně těžkou depresivní fází (MADRS 21, CGI 4, BDI 11), úspěšně odpověděla po 4 týdnech na terapii venlafaxinem (MADRS 10, CGI 2, BDI 12) a v následném sledování po 2,5 měsících od propuštění dosáhla spolehlivé remise (MADRS 1, CGI 1, BDI 3) (Graf 1).

##### *Kvantitativní EEG analýza*

Po týdnu od zahájení léčby došlo k poklesu EEG kordance a zároveň k pouze hraničnímu bilaterálnímu zvýšení theta aktivity v parahipokampálním gyru ( $p > 0,05$ ).

Po čtyřech týdnech od zahájení léčby došlo ke zvýšení EEG kordance oproti baseline. Tato změna se odrazila ve výrazném bilaterálním zvýšení proudové hustoty theta aktivity v okcipitálním lobe včetně zadního cingula (BA 29, 30, 31).

Po čtrnácti týdnech od zahájení léčby došlo k poklesu EEG kordance (podrobněji viz Graf 2) oproti baseline a ke zvýraznění bilaterálního zvýšení proudové hustoty theta aktivity v široké oblasti okcipitálního lobe včetně zadního cingula (podrobněji viz Obrázek 7).

#### **4.2.6. Diskuse a závěry studie 2**

Sledovali jsme průběh středně těžké depresivní epizody u pacientky (MADRS 21), která po 4 týdnech úspěšně odpověděla na terapii venlafaxinem (MADRS 10) a v

následném sledování po 2,5 měsících od propuštění dosáhla spolehlivé remise (MADRS 1). Ke sledování jsme kromě klinických škál využili EEG kordanční analýzu a elektromagnetickou tomografii (sLORETA).

Dosud není jednoznačně prokázáno, jaké děje odráží změna prefrontální kordance v pásmu theta. Předpokládáme, že by se mohlo jednat o snížení aktivity především v předním cingulu (Brodmanova area – BA 25). U pacientů reagujících na léčbu ukázala studie s pozitronovou emisní tomografií snížení metabolismu právě v předním cingulu (BA 25) na rozdíl od pacientů, kteří na léčbu neodpověděli (Mayberg et al., 2000). U pacientů léčených antidepresivou bylo po spánkové deprivaci rovněž detekováno snížení aktivity předního cingula, které korelovalo se zlepšením depresivní symptomatiky (Smith et al., 1999). Hluboká mozková stimulace předního cingula (BA 25) vedla k odpovědi na léčbu u 66 % farmakorezistentních pacientů. Přerušení stimulace vedlo k opětovnému výskytu deprese a znovuzapojení stimulatoru vedlo opět k antidepresivnímu efektu (Mayberg et al., 2005).

Klinické zlepšení u deprese bylo jednoznačně asociováno s poklesem metabolismu glukózy v subgenuálním cingulu (BA 25) a se vzestupem metabolismu mozkového kmene a dorsálních kortikálních oblastí (prefrontální, parietální, přední a zadní cingulum) (Mayberg et al., 2000). Dlouhodobě persistující hypometabolismus subgenuálního cingula u pacientů v remisi lze vysvětlit jako metabolické změny potřebné k udržení remise (Mayberg, 1998).

V naší kazuistické studii jsme pozorovali u odpovědi na léčbu již po týdnu terapie zřetelný nárůst theta aktivity zadního cingula, který přetrvával i po 14 týdnech a dále se rozšiřoval. Tyto výsledky korelují s předpokladem Maybergové o udržení remise.

Zatímco depresivní stav je doprovázen redukcí aktivity dorzálního předního cingula (kaudální část BA 24, 32 a cingulární motorická oblast), zvýšená aktivita rostrálního předního cingula (BA 25, 32, 33 a rostrální oblast BA 24) před léčbou charakterizuje pouze podskupinu responderů (D. Pizzagalli et al., 2001).

Studie využívající nízko-rozlišovací elektromagnetickou tomografii (LORETA) u depresivních pacientů ukázala, že vyšší aktivita v pásmu theta vedla k lepší odpovědi na léčbu než u pacientů s nízkou aktivitou před léčbou (D. Pizzagalli et al., 2001). Práce stejného autorského kolektivu ukázala také přímý vztah mezi metabolismem předního cingula a theta aktivitou u zdravých dobrovolníků (D. Pizzagalli et al., 2003).

Přední cingulum je považováno za jeden z hlavních generátorů frontální theta aktivity (D. Pizzagalli et al., 2003). Prefrontální theta QEEG kordance nás proto pravděpodobně informuje o změně elektrické aktivity předního cingulárního kortexu. Skutečnost, že aktivita předního cingula je u depresivních nemocných ovlivněna

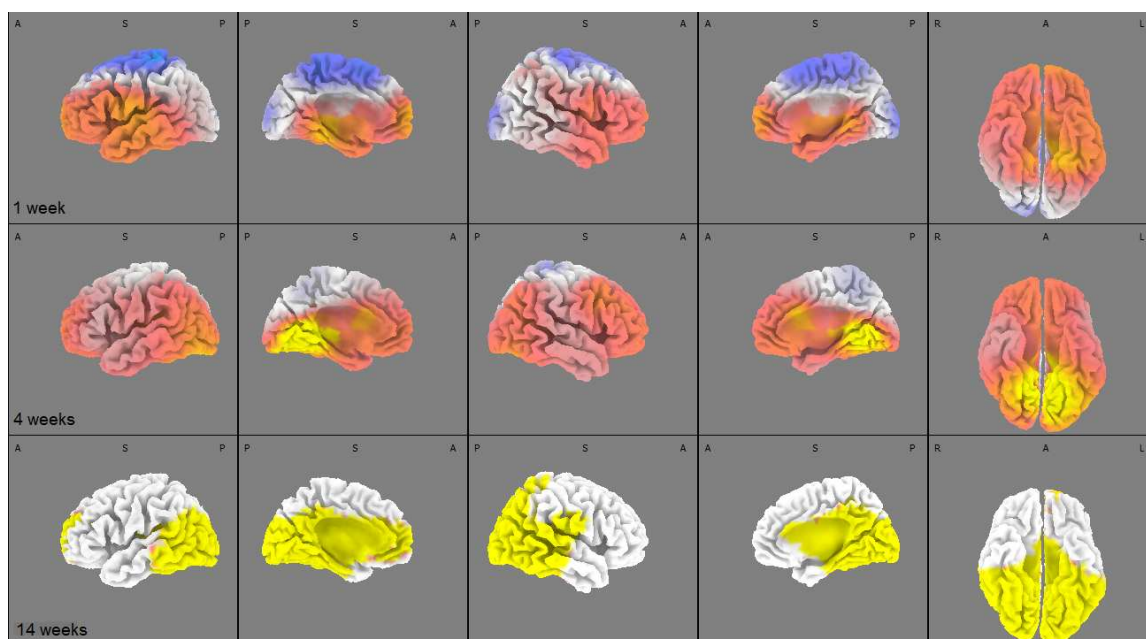


antidepresivní léčbou vedoucí k léčebnému efektu a ne jen pouhou změnou psychopatologie, ukazuje studie (Leuchter et al., 2002), která u pacientů odpovídajících na léčbu placebem, našla zvýšení theta kordance na rozdíl od jejího snížení u pacientů odpovídajících na léčbu antidepresivy. I když pravá podstata změny frontální kordance je zatím spekulativní, nebrání to jejímu potenciálnímu klinickému využití.

Kazuistika demonstruje možnosti využití metod kvantitativní elektroencefalografie (kordance, sLORETA) k predikci odpovědi na léčbu a jejího udržení po nasazení antidepresiva (venlafaxin). Odpověď na léčbu u popsané pacientky byla zaznamenána poklesem EEG theta kordance již po týdnu léčby (v čase kdy nebyly zjevné klinické známky zlepšení) a stálost odpovědi na léčbu potvrzoval zvyšující a rozšiřující se trend proudové hustoty theta aktivity (4-8 Hz) v zadním cingulu.

## Obrázek 7

*Distribuce proudové hustoty theta aktivity srovnáním po 1, 4 a 14 týdnech vs. baseline. Zvýšení aktivity je znázorněno červenou, výraznější zvýšení žlutou a snížení aktivity modrou barvou.*



1 week – 1.týden; 4 weeks – 4.týden; 14 weeks – 14.týden

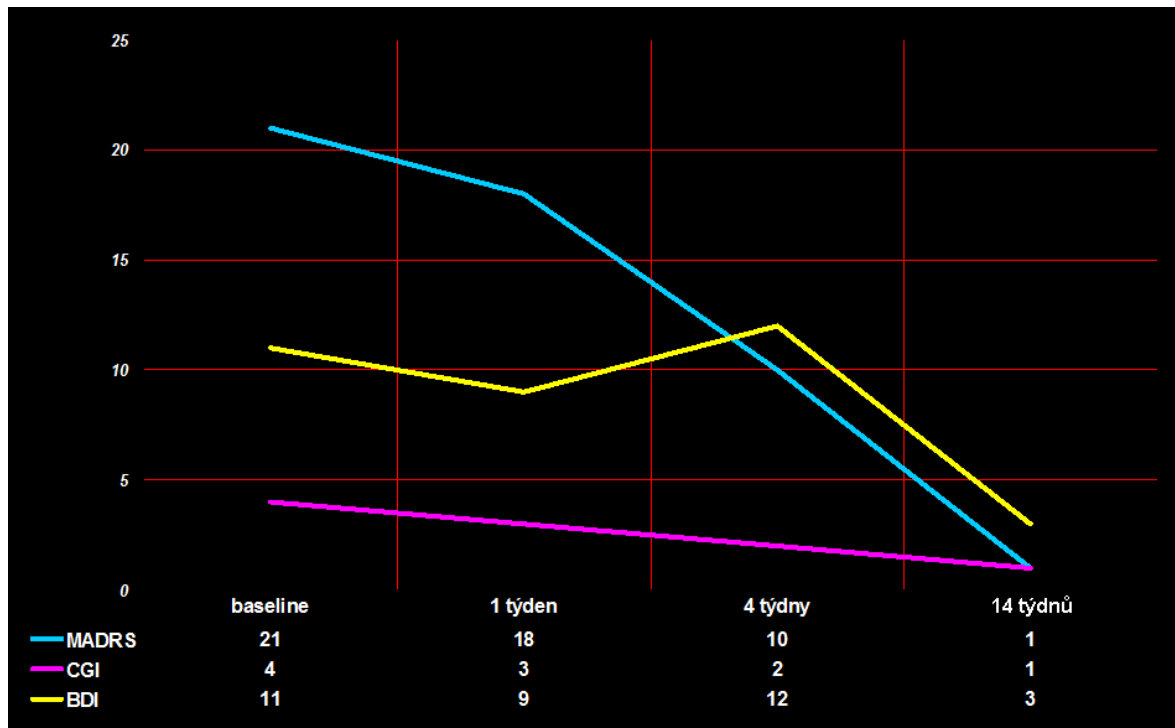
L – vlevo; R – vpravo; A – vpředu; P – vzadu; S – nahoře

1.sloupec – pohled zleva; 2.sloupec – sagitální řez levá hemisféra; 3.sloupec – pohled zprava;

4.sloupec – sagitální řez pravá hemisféra; 5.sloupec – pohled zdola

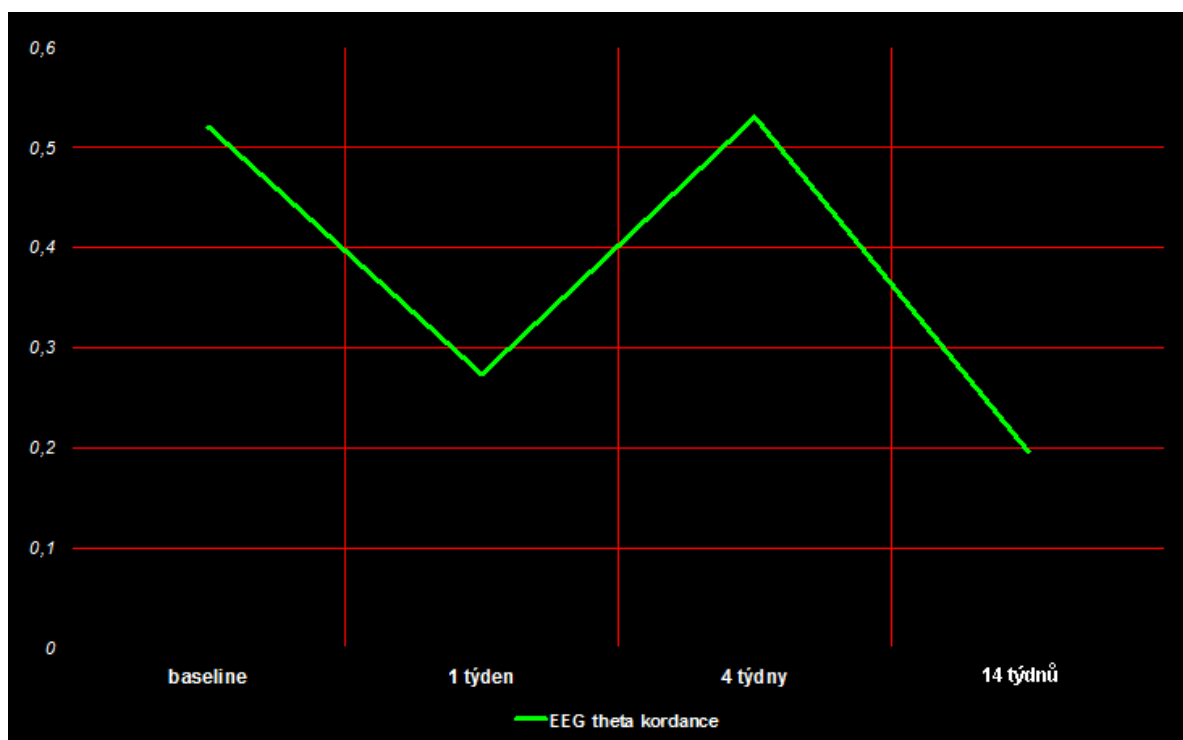
## Graf 1

*Průběh výsledných hodnot klinických škál (MADRS, CGI) a dotazníku (BDI) po 1, 4 a 14 týdnech léčby venlafaxinem.*



## Graf 2

*Průběh prefrontální EEG theta kordance s poklesem v prvním týdnu jako predikce odpovědi na léčbu venlafaxinem.*



## Související publikace ke studii 2

Šóš P, Brunovský M, Horáček J, Bareš M, Kopeček M. *Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy*. Psychiatrie 2008;12(3):167-171.

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Krajča, V., Stopková, P., Šóš, P. *Prediction of remission to bupropion treatment in patients with resistant depression : reduction of prefrontal theta QEEG cordance : A pilot study*. Česká a slovenská psychiatrie, 2008, roč. 104, č. Suppl. 2, s. 884.

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Kožený, J., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. *The decrease of prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depression*. European Psychiatry, 2008, roč. Suppl. 2, č. 23, s. S74.

Kopeček, M., Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Stopková, P., Kožený, J., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. *EEG kordance jako prediktor antidepresivní odpovědi*. Psychiatrie, 2008, roč. 12, č. Suppl. 1, s. 41.

Kopeček, M., Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Kožený, J., Krajča, V., Höschl, C. *EEG cordance as a predictor of response to antidepressive medication*. Česká a slovenská psychiatrie, 2008, roč. 104, č. Suppl. 2, s. 1193.

### 4.3. Studie 3

#### **Změna prefrontální QEEG theta kordance jako prediktor odpovědi na léčbu bupropionem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu.**

Autoři: *Bareš Martin, Brunovský Martin, Novák Tomáš, Kopeček Miloslav, Stopková Pavla, Šóš Peter, Krajča Vladimír, Höschl Cyril.*

#### 4.3.1. Souhrn studie 3

Cílem studie bylo zjistit, zda pokles hodnoty prefrontální QEEG kordance po jednom týdnu terapie bupropionem predikuje klinickou odpověď na 4týdenní léčbu u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní léčbu. Analyzovali jsme 18 hospitalizovaných depresivních pacientů, kteří dokončili čtyřtýdenní terapii bupropionem. EEG data byla monitorována na začátku (baseline) a po týdnu léčby. QEEG kordance ve frekvenčním pásmu theta byla počítaná ze tří frontálních elektrod (Fp1, Fp2, Fz). Depresivní příznaky a klinický stav byly hodnoceny pomocí škály deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS), zkrácené verze Beckovho dotazníku deprese (BDI-S) a škály celkového klinického dojmu (CGI). Odpověď na léčbu byla definována jako  $\geq 50\%$  pokles ve skóre MADRS. Devět z 11 respondérů a jenom 1 ze 7 non-respondérů snížilo prefrontální QEEG kordanci po prvním týdnu léčby ( $p=0,01$ ). Pokles prefrontální kordance po jednom týdnu byl u respondérů statisticky významný ( $p=0,03$ ). Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty poklesu kordance pro predikci odpovědi na léčbu byly 0,9 respektive 0,75. Podobně jako u jiných antidepressiv, pokles prefrontální QEEG kordance by mohl pomáhat v predikci odpovědi na léčbu bupropionem.

#### 4.3.2. Úvod studie 3

Dle našich poznatků, dosud nebyla publikována studie, která by zkoumala prediktivní hodnotu změny prefrontální QEEG kordance v odpovědi na antidepressivum z jiné skupiny než SSRI nebo SNRI u rezistentních pacientů. Bupropion, antidepressivum které nepůsobí primárně serotoninergním mechanismem, bylo pro studii vybráno pro jeho obecně dobrou toleranci a evidenci účinnosti v léčbě rezistentní deprese (Papakostas, Fava, & Thase, 2008; A. J. Rush et al., 2006) a uplatnění jako úspěšná strategie v léčbě non-responderů na SSRI (Fredman et al., 2004).

Naše studie zkoumala, zda je snížení prefrontální theta QEEG kordance po jednom týdnu podávání bupropionu spojeno s odpovědí na 4týdenní léčbu u pacientů rezistentních na předchozí antidepressivní léčbu.

#### **4.3.3. Metodika studie 3**

##### *Charakteristika souboru*

Výzkumnou kohortu tvořilo 18 hospitalizovaných pacientů (10 mužů, 8 žen; průměrný věk  $46,1 \pm 10,1$  let) s diagnózou depresivní porucha nebo periodická (rekurentní) depresivní porucha dle kritérií DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), potvrzenou na základě Mini-mezinárodního strukturovaného rozhovoru – M.I.N.I., česká verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). Zahrnuti byli pacienti se skóre 20 a vyšší na škále deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) a skóre čtyři a vyšší na stupnici Celkového klinického dojmu (CGI) (Guy, 1976). Poslední medikace před zařazením do studie bylo SSRI (n=6), NaSSA (n=2), SNRI (n=1), různé kombinace antidepressiv (n=4) a augmentace antidepressiva atypickým antipsychotikem (n=5) – pro podrobnosti viz Tabulka 3. Pacienti naplňovali nejméně stádium I kritéria pro rezistentní depresi ( $\geq 1$  adekvátní antidepressivní terapie) podle Thase a Rushe (Michael E Thase & Rush, 1997). Vyřazeni byli pacienti s rizikem suicidia, aktuální psychiatrickou komorbiditou na ose I, závažným nestabilním somatickým onemocněním nebo neurologickou poruchou (např. epilepsie, úraz hlavy s bezvědomím) a pokud pacienti podstoupili jinou léčbu (zahrnující elektrokonvulzivní terapii v posledních třech měsících před zahájením studie), která silně ovlivňuje EEG. Taktéž nebyli zařazeni pacienti s rezistencí na bupropion v anamnéze.

##### *Průběh léčby*

Délka léčby bupropionem byla 4 týdny. Dávkování bylo flexibilní. Průměrná denní dávka byla  $183,3 \text{ mg} \pm 64,2 \text{ mg}$  po prvním týdnu a  $287,5 \text{ mg} \pm 38,6 \text{ mg}$  po čtyřech týdnech. Všichni pacienti užívali bupropion s pomalým uvolňováním (Sustained-Release - SR). Jako přídatná (nouzová) medikace v případě závažné insomnie nebo anxiety bylo povoleno užití zolpidemu a hydroxizinu. Pokračování v užívání benzodiazepinových anxiolytik v nezměněných dávkách bylo dovoleno u pacientů, kteří je užívali před zařazením do studie, abychom předešli odvykacím stavům a možným změnám na EEG. Poslední dávka benzodiazepinů před natáčením EEG byla podána nejpozději ve 21 hod. přechodného dne.

Primárním kritériem odpovědi na léčbu (response) byl pokles o 50% a více ve skóre MADRS po čtyřech týdnech léčby. Depresivní příznaky a klinický stav byly vyšetřovány na začátku léčby (baseline), po 1 a 4 týdnech užívání bupropionu pomocí MADRS, BDI-S (Beck Depression Inventory-Short Form) (A. Beck, Rial, & Rickels, 1974) a CGI (Guy, 1976). Pacienti byli škálováni zkušenými klinickými psychiatry (M.B., T.N., M.K., P.Š.). Klinici byli před škálováním trénováni, aby dosáhli vnitroskupinové korelace vyšší než 0,80 pro každého hodnotitele.

#### *QEEG analýza a výpočet kordance*

Podrobná metodika natáčení EEG, předspracování (preprocessingu) signálu a výpočtu prefrontální theta QEEG kordance je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2.1.2 Metodika QEEG. Analytik EEG signálu byl zaslepen pro medikaci pacientů a výsledek léčby.

#### *Statistická analýza*

Demografické a klinické charakteristiky jsou prezentovány jako medián a mezikvartilové rozpětí. Pro malou velikost vzorku a nenormální rozložení dat byly použity neparametrické statistické testy (Fisherův exaktní test, Mann-Whitneyho U test a Spearmanovo Rho). Všechny testy byly oboustranné a přijaty na úrovni exaktní signifikance 0,05. Primární analýzou byla detekce rozdílu mezi počtem responderů a non-responderů, kteří snížili kordanci (Fisherův exaktní test). Rozdíl ve změnách hodnoty kordance mezi respondéry a non-respondéry po jednom týdnu léčby byl stanoven Mann-Whitneyho U testem. Byla vypočítána pozitivní prediktivní hodnota (PPV), negativní prediktivní hodnota (NPV) a počet potřebný pro diagnózu (NND) s exaktním binomickým intervalem spolehlivosti (95% CI) a post-hoc velikost účinku (effect size). Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru SPSS verze 13.

### **4.3.4. Výsledky studie 3**

#### *Klinické a léčebné charakteristiky*

Analýzovali jsme 18 pacientů, kteří dokončili 4týdenní léčbu. Jedenáct (61%) z 18 subjektů odpovědělo na léčbu (redukce v MADRS  $\geq 50$  %). S výjimkou pohlaví, nebyl nalezen žádný rozdíl mezi respondéry a non-respondéry v demografických a klinických charakteristikách, v průměrné denní dávce bupropionu po 1 a 4 týdnech léčby (viz Tabulka 3). Nebyl nalezen ani signifikantní rozdíl v počtu pacientů užívajících zolpidem a

hydroxyzin v obou skupinách po 1 a 4 týdnech léčby. Vyhodnocení klinických škál je shrnuto v Tabulce 4. Nebyl nalezen žádný rozdíl mezi respondéry a non-respondéry před léčbou (baseline). Obě skupiny se lišily v hodnotách MADRS a CGI po jednom týdnu léčby, ale nebyly signifikantně rozdílné v poklesu hodnot MADRS a CGI.

#### *Prediktivní hodnota poklesu prefrontální kordance*

Devět z jedenácti respondérů a jenom jeden ze sedmi non-respondérů snížili prefrontální QEEG kordanci po prvním týdnu užívání antidepresiva (Fisherův exaktní test,  $p=0,01$ ). Použitím poklesu hodnoty prefrontální kordance po jednom týdnu léčby jako indikátoru odpovědi na bupropion, byla PPV a NPV tohoto testu 0,9 (95% CI, 0,56-1,0) respektive 0,75 (95% CI, 0,35-0,97). NND (number needed to diagnose) pro odpověď na léčbu byl 1,48 (95% CI, 1,16-4,17) s velikostí účinku (effect size,  $w$ ) pro odpověď 0,7. Když byly hodnoty prefrontální kordance analyzovány jako kontinuální proměnné, byl nalezen signifikantní rozdíl ve změně prefrontální kordance mezi respondéry a non-respondéry (Mann-Whitneyho U test,  $U=15$ ,  $p=0,03$ ) po jednom týdnu léčby bupropionem (viz Graf 3). Byla nalezena vyšší hodnota kordance před léčbou (baseline) u respondérů (Mann-Whitneyho U test,  $U=6$ ,  $p=0,002$ ).

Dále jsme našli signifikantní vztah mezi procentuálním poklesem ve skóre MADRS od začátku do konce studie a mezi jak hodnotou kordance před léčbou (Spearmanovo Rho,  $r_s=0,64$ ,  $p=0,004$ ), tak i změnou kordance po jednom týdnu (Spearmanovo Rho,  $r_s=-0,55$ ,  $p=0,02$ ). Nebyla nalezena žádná korelace mezi kordancí před léčbou a závažností deprese (baseline hodnota MADRS).

Nebyl nalezen rovněž žádný signifikantní vztah mezi dávkou benzodiazepinového ekvivalentu a hodnotou kordance před léčbou pro všechny pacienty ( $r_s=-0,02$ ,  $p=0,94$ ), podobně jako mezi dávkou benzodiazepinového ekvivalentu a změnou kordance po týdnu ( $r_s=-0,21$ ,  $p=0,4$ ). Mezi skupinami pacientů s benzodiazepiny a bez benzodiazepinů se nelišila hodnota kordance před léčbou (baseline) (0,64, IQR 0,60-0,69 resp. 0,50 IQR 0,31-0,70, Mann-Whitneyho U test,  $U=18$ ,  $p=0,33$ ), podobně jako se nelišila změna kordance po prvním týdnu léčby (-0,02, IQR -0,06-0,07 resp. 0,02, IQR -0,12-0,13; Mann-Whitneyho U test,  $U=27$ ,  $p=0,96$ ).

Přestože byl pozorován signifikantní rozdíl u pohlaví v míře odpovědi po čtyřech týdnech léčby, nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve změně kordance po jednom týdnu mezi muži a ženami (Mann-Whitneyho U test,  $U=32$ ,  $p=0,51$ ). Stejný výsledek byl dosažen srovnáním změny kordance mezi muži a ženami, kteří odpověděli na léčbu (Mann-Whitneyho U test,  $U=6$ ,  $p=0,28$ ).

Dále byly vypočteny prediktivní parametry poklesu kordance pro remisi ( $n=6$ ) definovanou jako skóre v MADRS  $\leq 12$  bodů. PPV a NPV byly 0,6 (95% CI, 0,26-0,88) resp. 1,0 (95% CI, 0,63-1,0).

#### **4.3.5. Diskuse a závěry studie 3**

Primárním nálezem této studie byl pokles prefrontální QEEG kordance ve frekvenčním pásmu theta po jednom týdnu léčby bupropionem predikuje klinickou odpověď na 4týdenní léčbu u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepressivní terapii. Dále jsme našli meziskupinový rozdíl (respondéři vs. non-respondéři) ve změně kordance ve stejném čase. Podle našich poznatků je tato studie prvním případem, kdy byla prefrontální QEEG kordance použita jako časný prediktor odpovědi na antidepressivum s mechanismem účinku, který nezahrnuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu. Předchozí studie demonstrovaly prediktivní účinnost poklesu prefrontální kordance pro SSRI nebo SNRI (Bares et al., 2008; Cook et al., 2002).

Pokles theta prefrontální kordance by mohl být potenciálním korelátem časných změn aktivity v oblasti předního cingula a prefrontálního kortexu při antidepressivní odpovědi (Leuchter, Cook, Hunter, & Korb, 2009). Zjistili jsme rovněž signifikantně vyšší hodnotu kordance před léčbou (baseline) u respondérů a současně vztah mezi hodnotou baseline prefrontální kordance a poklesem ve skóre MADRS pro celý soubor, který nebyl pozorován v předchozích studiích. Pokud frontální elektrická aktivita ve frekvenčním pásmu theta odráží především funkci předního cingulárního kortexu (Asada et al., 1999; DA Pizzagalli et al., 2003) a hodnota kordance koreluje s regionálním mozkovým prokrvením, potom jsou naše nálezy konzistentní s výsledky předchozích studií, které spojují jak vyšší metabolismus, tak i vyšší theta aktivitu předního cingula před léčbou s následnou klinickou odpovědí na antidepressivní intervenci (Mayberg et al., 1997; Mulert et al., 2007; D. Pizzagalli et al., 2001).



### Tabulka 3

*Vstupní charakteristiky pacientů a klinické údaje o depresi.*

	Respondéři (n=11) medián (IQR)	Non-respondéři (n=7) medián (IQR)	Úroveň statistické významnosti
Věk (roky)	48 (43-50)	43 (32-54)	NS <sup>a</sup>
Pohlaví (Ž:M)	8:3	0:7	p<0.004 <sup>b</sup>
Trvání depresivní poruchy (měsíce)	60 (7-108)	39 (6-140)	NS <sup>a</sup>
Počet předchozích depresivních episod	2 (0-3)	1 (0-4)	NS <sup>a</sup>
Trvání aktuální episody před zařazením (týdny)	22 (8-32)	24 (16-24)	NS <sup>a</sup>
Počet předchozích terapeutických pokusů u současné epizody	2 (1-2)	2 (1-2)	NS <sup>a</sup>
Počet subjektů užívajících benzodiazepiny	10	4	NS <sup>b</sup>
Dávka benzodiazepinů (diazepinový ekvivalent mg/p.d.)	11.3 (7.5-15.0)	12.5 (8.75-25.0)	NS <sup>a</sup>
Dávka bupropionu po prvním týdnu	150 (150-300)	150 (150-150)	NS <sup>a</sup>
Konečná dávka bupropionu (mg/p.d.)	300 (300-300)	300 (300-300)	NS <sup>a</sup>

IQR – mezikvartilové rozpětí, NA – neaplikovatelné, NS – nesignifikanční, p.d. – pro die, za den

<sup>a</sup> Mann-Whitneyho U test

<sup>b</sup> Fisherův exaktní test

## Tabulka 4

### Výsledky klinických škál

	Respondéři (n=11) medián (IQR)	Non-respondéři (n=7) medián (IQR)	Úroveň statistické významnosti <sup>a</sup>
MADRS baseline	28 (24-33)	29 (28-36)	NS
MADRS týden 1	24 (19-28)	31 (26-36)	p=0.04
% pokles MADRS po 1 týdnu	17 (0-33)	3 (-7-10)	NS
MADRS týden 4	12 (10-16)	24 (22-27)	p<0.001
% pokles MADRS po 4 týdnech	57 (52-62)	14 (7-39)	p<0.001
CGI baseline	5 (4-5)	5 (5-6)	NS
CGI týden 1	4 (4-5)	5 (5-6)	p=0.04
CGI týden 4	2 (2-3)	4 (4-5)	p<0.001
BDI-S baseline	19 (11-23)	19 (17-21)	NS
BDI-S týden 1	17 (11-22)	21 (17-24)	NS
BDI-S týden 4	10 (6-15)	19 (18-21)	p=0.001

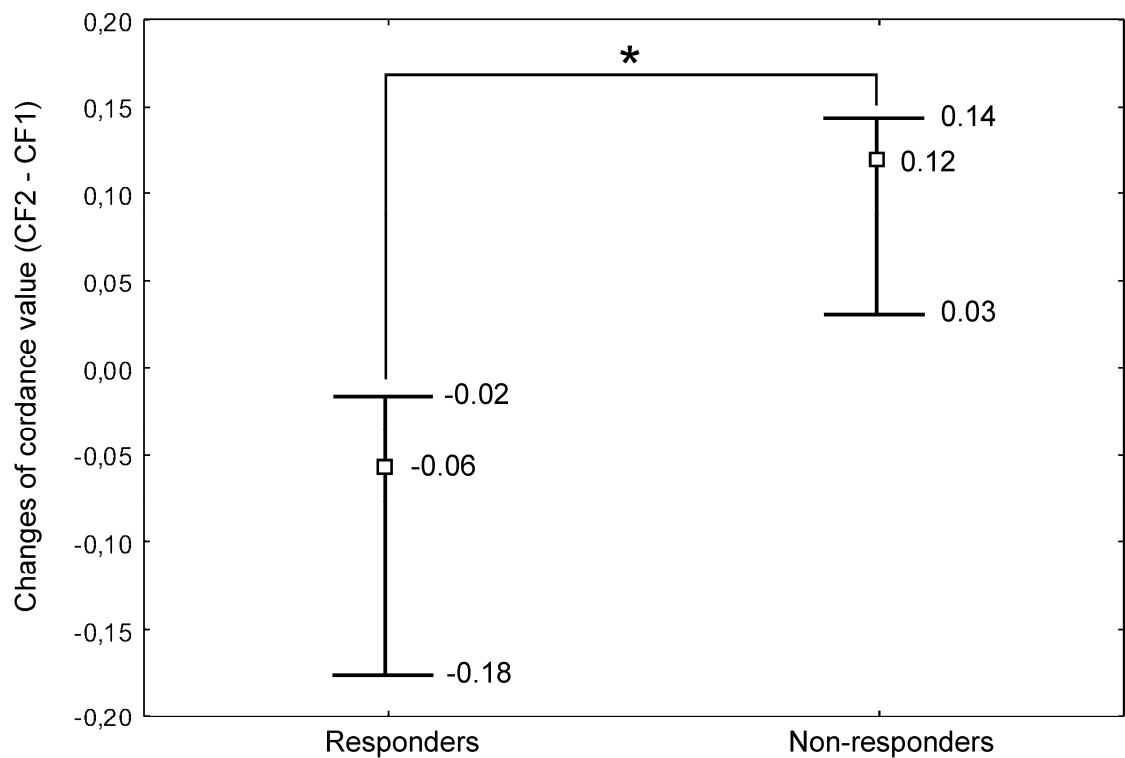
<sup>a</sup> Mann-Whitneyho U test, IQR – mezikvartilové rozpětí, NS – nesignifikanční,

BDI-S – Beckův dotazník deprese - zkrácená verze, CGI – Stupnice celkového klinického dojmu, MADRS -- škála deprese Montgomeryho a Åsbergové

### Graf 3

*Změny prefrontální QEEG kordance po jednom týdnu:*

*srovnání respondérů a non-respondérů*



Zkratky: \* --  $p = 0,03$  (Mann-Whitneyho U test),  $\square$  – medián, krajní hodnoty -- mezikvartilové rozpětí  
CF1 – hodnota kordance na začátku (baseline), CF2 – hodnota kordance po týdnu  
responders – respondéři, non-responders – non-respondéři

### Související publikace ke studii 3

Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. 2010 *The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments.* Eur Neuropsychopharm 20(7):459-466. (IF 2010=4,201)

Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Krajča, V., Šóš, P., Höschl, C. *QEEG kordance jako nástroj predikce odpovědi na antidepresiva u pacientů s rezistentní depresí.* Psychiatrie, 2010, roč. 14, č. Suppl 1, s. 19-20.

Brunovský, M., Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Höschl, C. *Early prediction of therapeutic response by prefrontal QEEG cordance in patients with treatment-resistant depression. A pooled analysis.* International Journal of Neuropsychopharmacology, 2010, roč. 13, č. Suppl.1, s. 144.

#### 4.4. Studie 4

##### **Změny QEEG během přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Kazuistika.**

Autoři: *Kopeček Miloslav, Tišlerová Barbora, Šóš Peter, Bareš Martin, Novák Tomáš, Krajča Vladimír, Brunovský Martin.*

##### **4.4.1. Souhrn studie 4**

LORETA a QEEG kordance jsou QEEG metodami. V předchozích studiích bylo potvrzeno, že poklesem theta kordance po týdnu léčby novým antidepresivem u pacientů s unipolární depresí je predikována klinická odpověď. U depresivního pacienta byla opakovaně spočítána theta kordance a 3D distribuce elektrické mozkové aktivity použitím LORETA.

Po první týdnu od nasazení nového antidepresiva nebyl zaznamenán pokles QEEG theta kordance a pacient klinicky neodpověděl na tuto léčbu ani s odstupem čtyř týdnů. Po nasazení jiného antidepresiva klomipraminu byl zaznamenán pokles prefrontální theta kordance první týden nové léčby a s odstupem dvou týdnů se objevily příznaky mánie. Během druhé epizody deprese se opakovala stejná situace, po poklesu QEEG kordance opět následoval přesmyk do mánie indukovaný klomipraminem. Před léčbou a během léčby klomipraminem detekovala LORETA významný nárůst theta proudové hustoty v postcentrálním gyru vpravo, dále v oblasti parietální a hraničně taky zvýšení alfa-2 ve středním frontálním gyru vpravo.

Pacient s bipolární afektivní poruchou tedy vykazoval změny v QEEG theta kordance, které jsou podobné i u pacientů s unipolární depresivní poruchou, při odpovědi na léčbu antidepresivy. Změny v LORETA proudové hustotě lze spekulativně přisuzovat anticholinergnímu potenciálu klomipraminu, event. specifickému vlivu přesmyku do mánie.

##### **4.4.2. Úvod studie 4**

U pacientů s unipolární depresivní poruchou byl přesmyk do mánie během léčby antidepresivy popsán v cca 0 - 22,4% případů (Chun & Dunner, 2004; Menchon et al., 1993). Tito pacienti jsou diagnostikováni dle kritérií DSM-IV jako manická fáze indukovaná antidepresivy. Tito pacienti by měli mít dle některých autorů diagnózu ze spektra bipolárních poruch nálady (Akiskal et al., 2003), zatímco druzí nikoliv (Bader &

Dunner, 2007). Přesmyk do mánie indukovaný antidepresivy se u pacientů s bipolární afektivní poruchou objevuje u cca 0 - 84,2% případů (Angst et al., 1985; Ghaemi et al., 2004). U všech typů antidepresivní léčby, včetně nefarmakologické byl popsán přesmyk do hypománie/mánie (Angst, 1985; Colombo, Benedetti, Barbini, Campori, & Smeraldi, 1999; Ulla et al., 2006; Xia et al., 2008). Dosud není znám neurobiologický podklad farmakologicky indukovaného nebo spontánního přesmyku nálady. Na přesmyk nálady, který je spojen s užíváním antidepresivní léčby může být nahlíženo jako na druh přesmyku (Bunney Jr, Murphy, Goodwin, & Borge, 1972), který je charakteristický pro predisponované jedince při ovlivnění antidepresivy (Serretti et al., 2004). Po specifické antidepresivní léčbě by mohl být přesmyk nálady do mánie odrazem endofenotypu, který je pro určitou skupinu pacientů homogennější, než je fenotyp bipolární afektivní poruchy.

V kazuistice jsou prezentovány změny elektrické mozkové aktivity během přesmyku do hypománie/mánie při léčbě antidepresivy, za použití nejnovějších metod kvantitativní elektroencefalografie – prefrontální theta QEEG kordance a LORETA. Tyto metody jsou podrobněji popsány teoretickém úvodu disertační práce, v kapitole 2.1.1 Principy a nástroje QEEG.

#### **4.4.3. Metodika studie 4**

##### *Elektromagnetická mozková tomografie s nízkým rozlišením - LORETA*

Podrobná LORETA metodika je uvedena v teoretickém úvodu disertační práce, v kapitole 2.1.2 Metodika QEEG.

Bezartefaktové epochy klidového EEG záznamů byly podrobeny spektrální analýze. Softwarem LORETA byla dále vyhodnocena 3D distribuce proudových hustot. Změny byly lokalizovány voxel-to-voxel nepárovým T-testem.

Dva EEG záznamy natočený během léčby klomipraminem (1. a 2. týden léčby, tj. před přesmykem do hypománie) byly v softwaru LORETA statisticky srovnány se dvěmi záznamy natočenými během depresivní epizody, tj. před zahájením podávání antidepresiva.

##### *Prefrontální theta QEEG kordance*

Na základě předchozích studií (Cook et al., 2002; Leuchter, Cook, Lufkin, et al., 1994) byla vypočtena, a dále statistické analýze podroben průměr hodnoty kordance ve třech frontálních elektrodách (Fp1, Fp2 a Fz) pro frekvenční pásmo theta (4-8Hz). Podrobněji viz kapitola 2.1.2 Metodika QEEG.

#### 4.4.4. Výsledky studie 4

##### *Vlastní kazuistika a změna prefrontální theta QEEG kordance*

54-letý muž byl přijat k hospitalizaci na klinice Psychiatrického centra Praha (PCP) pro třetí epizodu deprese. Mladší bratr je léčen pro bipolární afektivní poruchou, typu I. Jiné dušení onemocnění se v příbuzenstvu prvního řádu neprojevovalo. Pacient je učitelem střední školy, ženatý v prvním manželství. Poprvé prodělal depresivní epizodu v 52 letech, vystřídal citalopram, escitalopram a bupropion, dále docházel na psychoterapii. Plné remise ovšem nedosáhl a návratu do zaměstnání nebyl schopen. Žádná manická ani hypomanická epizoda se v anamnéze neobjevila. Během druhé depresivní epizody, v 54 letech, kdy byl na kombinaci mirtazapinu 45 mg/d s amisulpiridem 50mg/d, došlo k projasnění nálady. Nebylo dosaženo plné úzdravy. S odstupem šesti měsíců na stejné medikaci ovšem došlo k dvouměsíční remisi, kterou náhle vystřídala třetí depresivní epizoda. Pacient byl po přijetí na uzavřené oddělení kliniky Psychiatrického centra Praha zařazen do studie pro sledování QEEG změn v léčebné odpovědi. Pomocí české verze 5.0.0 Mini strukturovaného psychiatrického rozhovoru (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) byla potvrzena diagnóza periodické depresivní poruchy podle kritérií DSM-IV. U pacienta dominovaly depresivní symptomy - pokles nálady, hypobulie, zpomalení psychomotorického tempa, snížená chuť k jídlu, váhový úbytek, insomnie, snížení pracovního výkonu a únavnost.

V průběhu léčby byl pacient vyšetřován výzkumnou škálou deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) (Tabulka 5). Pacient byl čtyři týdny léčen monoterapií venlafaxinu v dávce 225 mg/d. V prvním týdnu od nasazení antidepressiva nedošlo ke změně hodnoty QEEG kordance a následující čtyři týdny terapie nepřinesly významnou antidepressivní odpověď (pokles v skóre škály MADRS  $\geq 50\%$ ). Terapie byla vystřídaná intravenózním klomipraminem v maximální dávce 100mg/d, v kombinaci s oxazepamem v dávce 30mg/d a nitrazepamem v dávce 5mg/d. Týden po nasazení klomipraminu došlo k významnému snížení QEEG kordance (Tabulka 5). Následně došlo po dvou týdnech terapie k přesmyku nálady do mánie. Pacient byl upovídaný, euforický a hyperaktivní. Došlo k poklesu jeho potřeby spánku, zaznamenal myšlenkový trysk, chování bylo neadekvátní a odbržděné (nosil dámské oblečení po oddělení). Pacient byl následně přeložen na uzavřené oddělení, kde byl vysazen klomipramin a započata antimanická terapie (Bottlender, Rudolf, Strauss, & Moller, 2001;

Mundo, Cattaneo, Russo, & Altamura, 2006). Po šesti týdnech léčby lithiem (900mg/d) v kombinaci s risperidonem (5mg/d) odezněly manické příznaky.

Šest týdnů ambulantní léčby sertralinem nemělo terapeutický žádný účinek a pacient byl rehospitalizován na klinice PCP. Příznaky byly stejné jako při předchozích depresivních epizodách (Tabulka 6). Pacientova plazmatická hladina lithia byla v terapeutickém rozmezí (0,69 mmol/l) a elevace plazmatického prolaktinu (675 mIU/l) byla konzistentní s terapií nízkou dávkou risperidonu (Kopecek, Bares, Horacek, & Mohr, 2006). Po neúspěšné terapii sertralinem byl nasazen perorální klomipramin 100 mg/d. Pacient byl informován o riziku indukce hypománie/mánie během terapie klomipramine, které ale snižuje lithium 900 mg/d s risperidonem 2 mg/d (Bottlender et al., 2001; Mundo et al., 2006). Po prvním týdnu terapie klomipraminem jsme pozorovali pokles theta prefrontální QEEG kordance a tento pokles přetrvával i ve druhém týdnu (Tabulka 6). Během druhého týdne terapie klomipraminem náhle vymizela ranní únavnost a objevily se první známky přesmyku do hypománie (pacient byl hyperaktivní, veselý a hovorný). Ve třetím týdnu byla snižena dávka klomipraminu na 50 mg/d a došlo ke zvýšení prefrontální theta kordance. Kvůli přetrvávající elevaci nálady jsme klomipramin postupně vysadili a převedli resperidon na olanzapin. Po týdnu nové terapie theta prefrontální QEEG kordance opět stoupla a nálada pacienta byla po dobu dalších osmi týdnů v normě.

Použili jsme rovněž LORETA analýzu změn proudových hustot před a po prvním týdnu první a druhé fáze léčby klomipraminem k objasnění elektrofyziologických změn, které předchází přesmyku do mánie/hypománie. Zkombinovali jsme data z obou fází před přesmykem, abychom zvýšil statistickou sílu výsledku. Našli jsem signifikantní zvýšení proudové hustoty frekvenčního pásma theta ( $p=0,002$ ) v pravém parietálním laloku (postcentrální gyrus, Brodmanova area – BA 2) a hraniční zvýšení proudové hustoty frekvenčního pásma alfa2 v pravém středním frontálním gyru (BA 9)  $p=0,056$  (Obrázek 8).

#### **4.4.5. Diskuse a závěry studie 4**

Jedná se dle našich poznatků o celkově první využití QEEG kordanci pro studium pacienta s bipolární afektivní poruchou. Podle předchozích studií pacientů s unipolární depresivní poruchou (Bares et al., 2008; Cook et al., 2005), nepřítomnost poklesu QEEG kordance pacienta v naší studii na terapii venlafaxinem indikovala absenci odpovědi na léčbu. Intravenózně podávaný klomipramin dále vedl k poklesu prefrontální theta QEEG kordance, který byl následovaný přesmykem do mánie s týdenním odstupem.



Perorálně podávaný klomipramin při druhém léčebném pokusu vedl k přesmyku do hypománie, i přes thymostabilizace kombinací lithia s risperidonem, která byla dříve účinná v antimanické indikaci. Risperidonu v dávce 2mg/d, byl nižší oproti léčbě během akutní mánie. Plazmatická hladina lithia byla stabilní. Druhý přesmyk do hypománie na medikaci klomipraminem pravděpodobně vylučuje možnost spontánního přesmyku či přesmyku indukovaného benzodiazepiny (Goodman & Charney, 1987). Pro medikaci klomipraminem jako pravděpodobné příčiny přesmyku svědčí, absence přesmyku během předchozí antidepressivní léčby první a druhé depresivní epizody.

Pokles QEEG kordance po nasazení antidepressiva předcházely obě manické epizody jako indikátor antidepressivní odpovědi. Absence poklesu QEEG kordance indikovala negativní odpověď na terapii. Neurobiologický podklad poklesu QEEG kordance dosud není zcela objasněn. V teoretické části této práce, v kapitole 3.2.3 Nález zobrazení studií a QEEG u depresivní poruchy, jsou shrnuty dosavadní poznatky o QEEG kordanci.

Po medikaci escitalopramem, citalopramem či bupropionem (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu či noradrenalinu a dopaminu) pacient nevykazoval symptomy mánie. Známky přesmyku do mánie nebyly pozorovány ani po užívání venlafaxinu nebo sertralinu (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, resp. serotoninu a slabě i dopaminu), bez antihistaminové nebo výraznější anticholinergní aktivity (Richelson, 2002). Přesmyk do mánie nebyl pozorován ani při léčbě mirtazapinem (zvyšujícím serotonin přes alfa2-noradrenergní receptory a blokujícím 5-HT2A a histaminové receptory) (Richelson, 2002). Stejně nepůsobilo přesmyk ani přidání nízké dávky amisulpiridu (zvyšujícího hladinu dopaminu v prefrontálním kortexu) (Schoemaker et al., 1997). Klomipramin působí silnou afinitou vůči serotoninovým receptorům a blokuje zpětné vychytávání serotoninu. Dále vykazuje silný antagonismus vůči H1 histaminovým a muskarinovým receptorům, střední afinitou potom působí na receptory blokující zpětné vychytávání noradrenalinu (Richelson, 2002). S antidepressivním efektem nesouvisí antihistaminová aktivita, blokáda muskarinových receptorů s ním ovšem může souviset (Furey & Drevets, 2006; D. Janowsky, Overstreet, & Nurnberger Jr, 1994; D. S. Janowsky, el-Yousef, Davis, & Sekerke, 1972).

Anticholinergnímu působení klomipraminu lze spekulativně přisuzovat hlavní roli v přesmyku do mánie. Recentní studie poukazuje na antidepressivní efekt anticholinergní působících substancí – skopolaminu u depresivních pacientů (Furey & Drevets, 2006). Další studie prokazuje sníženou vazební schopnost vůči muskarinovým receptorům typu 2 v oblasti předního cingulárního kortexu u pacientů s bipolární poruchou (Cannon et al., 2006). Tyto studie oživily zájem o cholinergní hypotézu poruch nálady. V poslední době byly v QEEG studiích se zdravými dobrovolníky zkoumány anticholinergní účinky

skopolaminu, k ověření cholinergní hypotézy Alzheimerovy nemoci. V těchto studiích bylo zaznamenáno zvýšení pomalé delta a theta aktivity v centrálních a parieto-okcipitálních regionech (Kikuchi et al., 1999; Sannita, 1995). Tyto nálezy jsou v souladu se zvýšením proudové hustoty v pásmu theta pravého parietálního laloku u pacienta v naší studii. Uvedené změny pravděpodobně souvisí s anticholinergním účinkem klomipraminu.

Během aplikace klomipraminu nelze vyloučit synergický efekt anticholinergního působení a blokády zpětného vychytávání noradrenalinu a/nebo serotoninu. Jedná se o typický receptorový profil tricyklických antidepresiv (TCA). Užívání TCA u bipolární afektivní poruchy je spojeno s vyšším rizikem přesmyku do hypománie/mánie na rozdíl od ostatních antidepresiv (Gijsman, Geddes, Rendell, Nolen, & Goodwin, 2004; Peet, 1994). U bipolární afektivní poruchy jsou TCA dále spojeny s rychlým cyklováním (Altshuler et al., 1995; Wehr & Goodwin, 1979).

Pokles proudové hustoty v pásmu alfa-2 byl u zdravých dobrovolníků popsán po aplikaci skopolaminu (Ebert, Grossmann, Oertel, Gramatte, & Kirch, 2001; Kikuchi et al., 1999). V naší studii byl pozorován hraniční nárůst proudové hustoty v pásmu alfa-2, který pravděpodobně souvisel s reakcí na nasazení klomipraminu, která bezprostředně předchází přesmyku do mánie. Hraniční statistická významnost těchto nálezů ovšem omezuje jejich interpretaci.

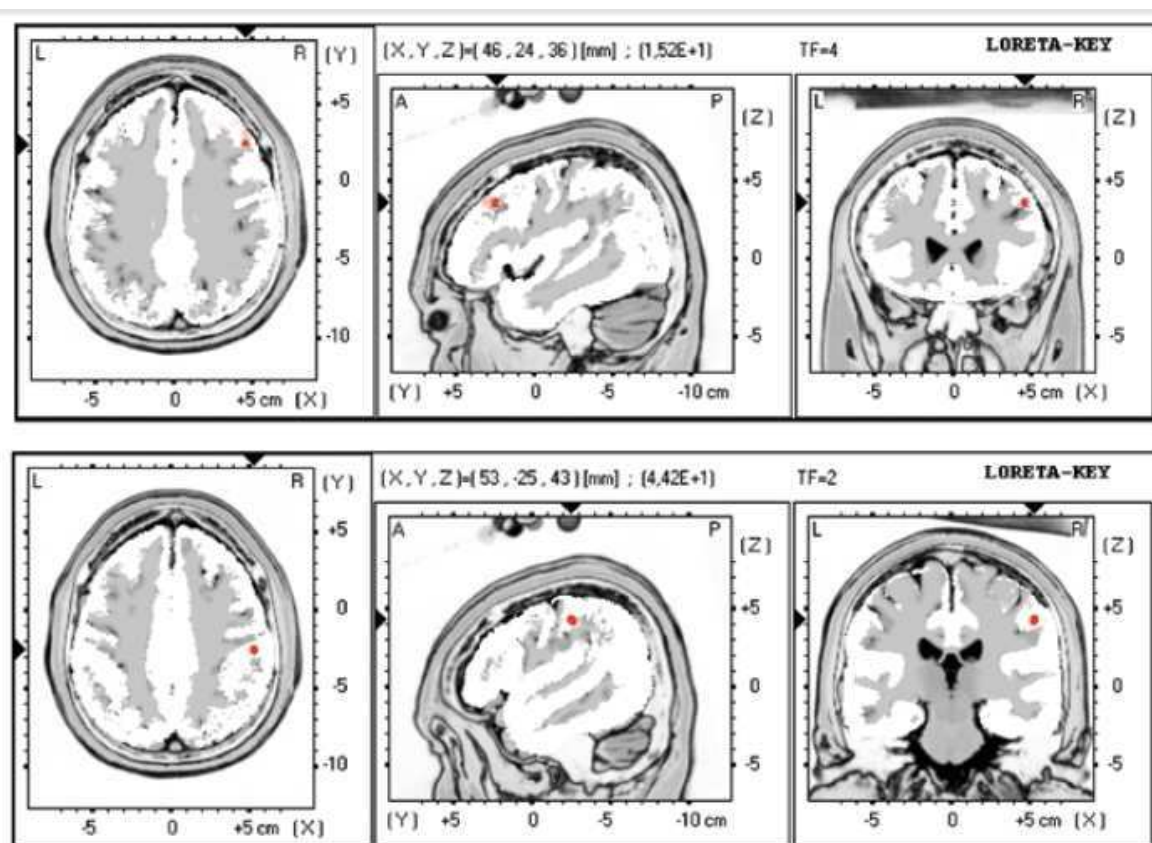
Změny proudové hustoty nebyly zaznamenány u pacientů s unipolární depresí po týdnu od nasazení nového antidepresiva (Brunovsky, 2006). Absence změn proudové hustoty naznačuje jejich pravděpodobné spojení s klinickou antidepresivní odpovědí, event. možnost jejich spojení s klomipraminem indukovaným přesmykem do mánie. Frontální zvýšení proudové hustoty z pásma alfa bylo zaznamenáno během euforie indukované alkoholem, marihuanou a kokainem (Lukas, Mendelson, Amass, & Benedikt, 1989; Lukas, Mendelson, & Benedikt, 1995; Lukas, Mendelson, Woods, Mello, & Teoh, 1989). Tento nálezy hypoteticky souvisí s přesmykem do mánie. Byly popsány abnormality v elektrické aktivitě prefrontálního kortexu u sekundární (Gafoor & O'Keane, 2003; Nishida et al., 2006) a primární mánie (Altshuler et al., 2005). Recentně byly zaznamenány změny glukózového metabolismu ve frontálním kortexu taky během přesmyku do mánie po hluboké mozkové stimulaci subthalamu (Ulla et al., 2006).

Kazuistika je zajímavá ze čtyřech důvodů: 1) prezentuje pacienta s opakovaným přesmykem do mánie při léčbě klomipraminem, pravděpodobně v důsledku jeho anticholinergních účinků, 2) pokles prefrontální theta kordance předchází přesmyku do hypománie/mánie, 3) změny proudové hustoty v parietální oblasti spekulativně odráží

anticholinergní působení, 4) změny proudové hustoty v pravé frontální kortexu mohou souviset s přesmykem do mánie.

## Obrázek 8

Výsledky voxel-to-voxel *t*-statistického zpracování proudové hustoty použitím metody LORETA. Srovnání záznamů před a týden po zahájení terapie klomipraminem pro frekvenční pásma theta a alfa-2. Zvýšení proudových hustot po aplikaci klomipraminu je znázorněn červenou barvou. Horní obrázek ukazuje voxel s maximem proudové hustoty pro alfa-2 pásmo v pravém středním frontálním gyru, Brodmannova area 9 ( $x = 46$ ,  $y = 24$ ,  $z = 36$ ). Dolní obrázek zobrazuje voxel s maximem theta proudové hustoty v pravém postcentrálním gyru parietálního laloku, Brodmannova area 2 ( $x = 53$ ;  $y = -25$ ,  $z = 43$ ). Pomocí odstínů šedi je zobrazena strukturální anatomie.



Vlevo: axiální řez, pohled shora, nazální strana nahoře; střed: sagitální řezy, pohled zleva; vpravo: koronární řezy, pohled zezadu. Maximální *t*-hodnoty jsou označeny pomocí (*x*, *y*, *z*) koordinát Talairachova prostoru a graficky jsou určeny na jednotlivých osách pomocí černých trojúhelníků (ukazatelů). Talairachovy koordináty: *x* - zleva (L) doprava (R); *y* – zezadu (P) dopředu (A); *z* – zespoda nahoru.

## Tabulka 5

*Klinické hodnocení a hodnoty QEEG kordance před a po prvním přesmyku do mánie.*

Škála	Typ léčby a hodnocení psychopatologie					
	Baseline skóre	1. týden Ven	4. týden Ven	5. týden Klo	6. týden Klo	8. týden Li + Ris
MADRS	24	30	25	25	4	0
CGI-D / CGI-M	4 / 1	5 / 1	4 / 1	4 / 1	1 / 3	1 / 5 +
BDI	16	20	16	16	2	0
YMRS	x	x	x	x	12	24
hodnota kordance	0,63	0,66 (↑) *	0,83 (↑)	0,77 (↓)	x	x

*viz legenda Tabulka 2*

## Tabulka 6

*Klinické hodnocení a hodnoty QEEG kordance před a po druhém přesmyku do mánie.*

Škála	Typ léčby a hodnocení psychopatologie				
	Baseline Ser+Li+Ris	1. týden Klo+Li+Ris	2. týden Klo+Li+Ris	3. týden ↓Klo+Li+Ris	4. týden Ola+Li
MADRS	24	24	8	2	2
CGI-D / CGI-M	4 / 1	3 / 1	2 / 3	1 / 4 +	1 / 2 +
BDI	19	19	11	1	1
YMRS	0	0	14	16	8
hodnota kordance	0,827	0,727 (↓) *	0,687 (↓)	0,727 (↑)	0,757 (↑)

\* změna prefrontální theta kordance predikovala změnu nálady

+ mánie

MADRS = škála deprese Montgomeryho a Åsbergové; CGI-D = stupnice celkového klinického dojmu závažnosti deprese; CGI-M = stupnice celkového klinického dojmu závažnosti mánie; BDI = Beckův dotazník deprese, zkrácená verze; YMRS = Youngova škála hodnocení mánie (Young Mania Rating Scale); Clo = klomipramin; Li = lithium; Ris = risperidon; Ven = venlafaxin ER; Ola = olanzapin; Ser = sertralin; x = nesledováno; (↓) = pokles; (↑) = vzestup.

#### **Související publikace ke studii 4:**

Kopeček M, Tišlerová B, Šóš P, Bareš M, Novák T, Krajča V, Brunovský M.: *QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report*. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Jun;29(3):295-302. (IF 2008: 1,359)

Šóš, P., Brunovský, M., Horáček, J., Bareš, M., Kopeček, M. *Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy*. Psychiatrie, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 167-171. ISSN: 1211-7579.

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Kožený, J., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. *Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder*. European Psychiatry, 2008, roč. 23, č. 5, s. 350-355. ISSN: 0924-9338. (IF 2008: 2,433)

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Kožený, J., Čermák, J., Šóš, P., Höschl, C. *EEG v predikci odpovědi na antidepressiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data*. Psychiatrie, 2006, roč. 10, č. 4, s. 205-210. ISSN: 1211-7579.

Brunovský, M., Horáček, J., Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P. *Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - pokrok ve funkční morfologii*. Psychiatrie, 2006, roč. 10, č. Suppl. 2, s. 24-27. ISSN: 1211-7579.

#### **4.5. Studie 5**

##### **Změny QEEG kordance a sLORETA po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou.**

Autoři: *Šoš Peter, Klírová Monika, Kohútová Barbora, Novák Tomáš, Brunovský Martin, Horáček Jiří, Krajča Vladimír, Hložek Tomáš.*

##### **4.5.1. Souhrn studie 5**

Jedním z hlavních omezení současné antidepresivní medikace je, kromě nežádoucích účinků, poměrně dlouhá doba nástupu účinku. Nástup plného účinku antidepresiv trvá řádově týdny. Pacienti trpící depresivní poruchou jsou ohroženi sebepoškozením, stejně jako poškozením svých osobních a profesních životů.

Hlavním ionotropním glutamátovým receptorem v mozku je (NMDA) receptor. Antagonisté NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptoru vykazují antidepresivní účinky v řadě animálních modelů deprese (Trullas & Skolnick, 1990). V klinických studiích vedlo jednorázové podání nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů anestetika ketaminu k rychle nastupujícímu (hodiny), ale relativně krátce detekovatelnému (dny) antidepresivnímu efektu (Berman et al., 2000; Zarate Jr et al., 2006). Maximum zlepšení nálady bylo zachyceno v intervalu od 2 hodin do 3 dnů po jednorázové aplikaci.

Předchozí studie ověřili prediktivní hodnotu redukce QEEG kordance po 1 týdnu od nasazení monoaminoergního antidepresiva (Leuchter et al., 1994; Bares et al., 2010). Předpokládali jsme, že pokles kordance 24 hodin po infuzi ketaminu bude predikovat klinickou antidepresivní odpověď třetí den po podání. Naše výsledky ukazují na potenciál využití prefrontální theta QEEG kordance k predikci antidepresivního efektu, i v případě jeho navození glutamatergním antagonistem.

##### **4.5.2. Úvod studie 5**

Depresivní porucha a její závažnost pro nemocné, jejich okolí i celospolečensky je podrobně popsána ve společném úvodu v kapitole 3.2. Zpoždění nástupu efektu běžných

antidepresiv o několik týdnů způsobuje větší morbiditu a vyšší riziko suicidálního chování především v prvních dnech po zahájení antidepresivní terapie (Jick, Kaye, & Jick, 2004). Při hledání cesty jak překonat tato úskalí léčby depresivní poruchy, je v posledním deceniu intenzivně studován antidepresivní potenciál glutamatergních látek (Krystal et al., 2002; Mathew, Keegan, & Smith, 2005). Dle dnešních paradigmat je zpoždění nástupu účinku antidepresiv zprostředkováno pozdními adaptivními změnami především neurotrofické signalizační kaskády a glutamatergního systému. Podrobnější popis nálezů podporujících glutamatergní teorii deprese je uveden v kapitole 3.2.2 Patofyziologie depresivní poruchy.

I když byl antidepresivní účinek ketaminu opakovně prokázán (Berman et al., 2000), překážkou pro jeho léčebné využití v klinické praxi zůstává poměrně krátká doba trvání tohoto účinku (C. Zarate Jr et al., 2006). Z těchto důvodů se v současnosti výzkum ketaminu u depresivní poruchy soustřeďuje spíše na objasnění mechanismu jeho antidepresivního působení. Porozumění tomuto mechanismu, kterým ketamin a další NMDA antagonisté působí tyto výrazné klinické změny, je předpokladem k vyvinutí glutamatergních antidepresiv a také nástrojem pro porozumění neurobiologie deprese.

Li et al. (2010) na základě animálních modelů deprese pozoroval antidepresivní působení ketaminu na subcelulární úrovni přes aktivaci mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR je Ser/Ther protein kináza, která reguluje PI3K/Akt signální dráhy (Schmelzle & Hall, 2000). Inhibitorem této kinázy je rapamycin. Podání rapamycinu má antidepresivní účinek v animálních modelech deprese (Cleary et al., 2008). Navíc antidepresivum, sertralin, inhibuje mTOR (Lin, Robert, Sukarieh, Michnick, & Pelletier, 2010). Naopak lithium jako adjuvans při léčbě deprese aktivuje mTOR přes GSK-3beta (Sarkar et al., 2008).

Ketamin byl objeven v roce 1962 a uveden na trh jako anestetikum a analgetikum (tedy lék na navození bezvědomí při operaci nebo proti bolesti) v roce 1970 (E. F. Domino, Chodoff, & Corssen, 1965). Ketamin je dnes v medicíně běžně používán pro celkovou anestézii, pro diagnostické, krátké chirurgické výkony a v nižších dávkách také pro tlumení bolesti, jako doplňující terapie při bronchospasmu, astmatickém záchvatu nebo při úporné škytavce (Sinner & Graf, 2008). Bezpečnost ketaminu u člověka byla potvrzena více než 30 lety aplikace v anesteziologii a především v dětské anesteziologii (Cryan & O'Leary, 2010). Současně díky svému mechanismu účinku byl u ketaminu zjištěn ve zvířecích a lidských studiích jeho neuroprotektivní potenciál (Cornwell et al., 2012; Engineer et al., 2011).

V případě experimentální léčby deprese jsou dnes používány tzv. subanestetické dávky, tedy dávky 5-10x nižší nežli v případě celkové anestézie, které nevedou k navození bezvědomí nebo spánku. Ketamin a jiní NMDA antagonisté s vysokou afinitou vyvolávají

psychóze podobné (psychotomimetické) stavy (E.F. Domino, 1992; Skolnick, 1999), které odeznívají cca do 1-2 hodin po aplikaci (Bowdle et al., 1998; Reich & Silvey, 1989; White, Way, & Trevor, 1982). V závislosti na jednotlivých subjektech, jejich očekáváních, settingu a dávce ketaminu (Vollenweider & Kometer, 2010) jsou popisovány tyto prožitky: živé barevné sny, pocity ztráty integrity těla, euforie nebo mírná úzkost, nastavení těla do neobvyklých poloh, pocit zmatenosti nebo ztráty sebe sama, které mohou vyvolávat úzkost (Dalgarno & Shewan, 1996). Psychotomimetické účinky jsou v subanestetických dávkách ketaminu obvykle mírné, ačkoliv v ojedinělých případech mohou být více vyjádřeny (Murrough, 2012). Tento fakt je často uváděn jako překážka klinického využití ketaminu i přes jeho prokázanou antidepresivní účinnost (Skolnick, Popik, & Trullas, 2009).

Cílem studie bylo zjistit, zda redukce QEEG kordance a změna proudových hustot (sLORETA) po jednorázové aplikaci subanestetické dávky ketaminu u depresivních pacientů predikuje léčebnou odpověď. Hlavní hypotézou bylo, že pokles prefrontální QEEG theta kordance 24 hodin po jednorázové infuzi ketaminu pozitivně koreluje s poklesem ve škále hodnocení deprese MADRS čtvrtý a sedmý den po aplikaci u depresivních pacientů. Dále jsme apriori předpokládali, že vyšší intenzita psychotomimetického prožitku souvisí s výraznějším antidepresivním účinkem ketaminu.

#### **4.5.3. Metodika studie 5**

##### *Charakteristika souboru*

Do studie byli rekrutováni pacienti ve věku od 18 do 65 let, s pravorukou dominancí, s depresivní poruchou nebo periodickou (rekurentní) depresivní poruchou, diagnostikovanou podle kritérií DSM-IV (APA, 2006), na základě Mini – mezinárodního strukturovaného psychiatrického rozhovoru (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998), česká verze 5.0.0. Zařazení byli pacienti s celkovým skóre vyšším nebo rovným 20 ve škále deprese Montgomeryho a Åsbergové (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979). Všichni pacienti byli hospitalizováni na oddělení afektivních poruch kliniky Psychiatrického centra Praha v období mezi prosincem 2009 a prosincem 2011. Všichni zařazení pacienti byli na stabilní dávce antidepresivní medikace po dobu minimálně třech týdnů před vstupem a setrvali na nezměněné medikaci a dávce během trvání studie (Tabulka 7). Vylučovací kritéria byly: závažné suicidální riziko stanovené klinickým vyšetřením, psychiatrická komorbidita na ose I a II dle DSM-IV během šesti měsíců před vstupem, závažné nestabilní somatické nebo neurologické onemocnění (např. epilepsie, poranění hlavy se ztrátou vědomím), psychotické příznaky v anamnéze nebo psychotická porucha u příbuzných 1. či 2. řádu a



pacienty užívaná medikace (včetně elektrokonvulzivní terapie), která významně ovlivňuje EEG, v průběhu posledních třech měsíců před screeningem.

#### *Průběh aplikace infuze*

Ve studii byly každému pacientovi v randomizovaném pořadí aplikovány s týdenním odstupem celkem dvě infuze: injekční roztok ketaminu a placebo v podobě fyziologického roztoku. Obě infuze probíhaly ve stejném čase mezi 8 a 10 hod. ranní. Racemický hydrochlorid ketaminu (Calypsol inj.sol., Richter Gedeon, a.s.), ředěný do příslušné koncentrace fyziologickým roztokem, nebo placebo, 20 ml fyziologického roztoku (Chlorid sodný 0,9% Braun, Braun Melsungen, a.s.), byly administrovány do pravé kubitální žíly pomocí infuzní pumpy (ID 20/50, Polymed medical CZ, s.r.o.). Infuze ketaminu byla zahájena dávkou 0,27 mg/kg během 10 minut a následnou kontinuální dávkou 0,27 mg/kg po dobu 20 minut (celkem 0,54 mg/kg). Tyto hodnoty byly vypočteny s ohledem na farmakokinetiku ketaminu (Hetem, Danion, Diemunsch, & Brandt, 2000; Horacek et al., 2010) z těchto důvodů: a) stabilní hladina ketaminu v krvi, b) podobná celková dávka v klinických studiích deprese (Berman et al., 2000; C. Zarate Jr et al., 2006) a c) maximalizace bezpečnosti aplikací počáteční dávky v průběhu 10 minut. Eliminační poločas ketaminu je 2 až 2,5 hodiny s distribučním poločasem 10 až 15 minut při parenterální aplikaci. Pro měření sérových hladin ketaminu a jeho metabolitu nor-ketaminu byly odebrány celkem tři vzorky 2 ml venózní krve z levé kubitální žíly v čase 5 minut před a po 10 a 30 minutách infuze. Pacienti byli ujištěni, že výskyt vedlejších účinků jako jsou živé snové obrazy, pocity vznášení se, nevolnost či zamlžené vidění je pouze dočasný. V průběhu celé aplikace a 3 hodiny po ní byly monitorovány vitální známky a psychický stav pacienta. S odstupem sedmi dnů byla subjektu stejným způsobem podána druhá infuze.

#### *Průběh studie*

Dvoutýdenní, randomizovaná, dvojitě slepá, zkřížená, placebem kontrolovaná studie probíhala u depresivních pacientů hospitalizovaných na oddělení afektivních poruch kliniky Psychiatrického centra Praha. Průběh změny psychického stavu pacientů po podání ketaminové a placebo infuze byl sledován pomocí těchto výzkumných škál a dotazníků: BPRS (Stručná psychiatrická hodnotící škála), MADRS (Montgomeryho a Åsbergové hodnotící škála deprese), BDI (Beckův dotazník deprese) a CGI (Stupnice celkového sklinického dojmu) v čase před a po infuzi a následně druhý, čtvrtý a sedmý den po aplikaci. Změny elektrické mozkové aktivity byly monitorovány kontinuálním EEG natáčením během infuzí po dobu třiceti minut a následně ve třech dalších EEG vyšetřeních

po 24 hodinách, 4 a 7 dnech po každé infuzi. Celkově tedy bylo pro každého účastníka studie vyhodnoceno osm EEG záznamů. Studie byla prováděna podle Etických pravidel pro studie s ketaminem (Tishler & Gordon, 1999) a Helsinské deklarace Světové zdravotnické asociace (Saif, 2000). Etická komise Psychiatrického centra Praha přezkoumala a schválila protokol studie a informovaný souhlas, který podepsal každý z účastníků studie. Studie byla hlášena jako klinické hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a registrována v Evropské databázi klinických hodnocení (EudraCT číslo 2009-010625-39).

#### *QEEG analýza a výpočet kordance*

Podrobná metodika natáčení EEG, předspracování (preprocessingu) signálu a výpočtu prefrontální theta QEEG kordance a sLORETA je uvedena ve společném úvodu dizertační práce, v kapitole 2.1.2 Metodika QEEG. Analytik EEG signálu byl zaslepen pro medikaci pacientů a výsledek léčby.

#### *Plynová chromatografie a hmotnostní spektrometrie (GC-MS)*

Pro stanovení sérových hladin ketaminu a nor-ketaminu byla vyvinuta toxikologická metoda a validizovaná podle mezinárodních standardů (Penders & Verstraete, 2006). Pro toxikologické analýzy byly použity analytické standardy nor-ketaminu, ketaminu a deuterizovaného ketaminu (ketamin-D4) v podobě hydrochloridů od Cerilliant, USA. Pro kvantifikaci bylo provedena vnitřní standardní metoda za použití ketaminu-D4. Izolace analytů ze vzorků krvného séra bylo provedeno pomocí SPEC-DAU disků a analýzy byly provedeny s acetylovanými deriváty za použití nástroje HP 6890–5973 (Agilent, Německo), který pracuje elektronovou ionizací v módu monitorace vybraného iontu (Selected Ion Monitoring, SIM). Dolní hranice kvantifikace (lower limit of quantification, LLOQ) pro ketamin byl 50ng/ml a pro nor-ketamin 8 ng/ml. Hranice detekce (limit of detection, LOD) byla pro ketamin 20 ng/ml a pro nor-ketamin 1 ng/ml.

#### *Statistická analýza*

Demografické a klinické charakteristiky jsou prezentovány jako průměry (směrodatná odchylka) a hodnoty nesplňující Gaussovo rozdělení jako mediány (mezikvartilové rozpětí). Základní klinická data skupin podle léčebné sekvence byly porovnány pomocí Mann-Whitneyho testu nebo nepárového t-testu a Fisherova exaktního testu. Analýza kovariance (ANCOVA) pro dvou periodový zkřížený design se sekvencí, periodou a léčbou jako faktory a baseline skóre MADRS pro každou léčebnou periodu jako kovariata bylo použito k porovnání změn ve skóre MADRS mezi ketaminem a placebem

čtvrtý a sedmý den. Byly použity Bonferroniho post-hoc testy k detekci rozdílů mezi terapiemi v obou časových intervalech. Prescottův test byl použit k testování rozdílů v léčbě podle četnosti odpovědi ( $\geq 50\%$  pokles v MADRS) čtvrtý a sedmý den. Rozdíl ve změně BPRS před a po aplikaci infuze mezi léčbami byl analyzován pomocí analýzy rozptylu s opakovanými měřeními (RM-ANOVA) se sekvencí, periodou a léčbou jako faktory. Vztah mezi změnou ve skóre BPRS během aplikace ketaminu a změnou ve skóre MADRS čtvrtý a sedmý den byl analyzován pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Analýza změn hodnot kordance byla provedena jenom na datech z ketaminové léčebné periody. Srovnání změn hodnot kordance mezi respondéry a non-respondéry na ketamin byly provedeny pomocí RM-ANOVA s odpovědí a časem jako faktory, s následnými Bonferroniho post-hoc testy. Fisherův exaktní test byl použit k porovnání dichotomizovaných změn hodnot kordance (pokles vs. nárůst). Vztah mezi změnou hodnoty theta kordance a změnou skóre MADRS čtvrtý a sedmý den byl analyzován pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Všechny testy byly oboustranné a přijaty na úrovni signifikance 0,05. Statistické analýzy byly provedeny softwarem Statistica 9.0 (StatSoft, s.r.o.).

#### **4.5.4. Výsledky studie 5**

##### *Demografické a klinické charakteristiky souboru*

Vstupní vyšetření (screening) absolvovalo celkem třicet osm depresivních pacientů, ze kterých třicet naplňovalo vstupní kritéria, souhlasilo s účastí ve studii a bylo randomizováno. Z osmi nezařazených subjektů čtyři měly komorbiditu na ose I, jeden měl skóre v MADRS pod dvacet bodů a tři se rozhodli studii neúčastnit. Pacienti byli randomizováni do dvou větví studie hodem mincí (Armitage, 1982). V prvním týdnu dostalo devět subjektů ketamin a dvacet jedna subjektů placebo. Dva subjekty přerušily studii pro zhoršení deprese po infuzi placeba a jeden subjekt nedostal druhý týden po placebu infuzi ketaminu pro přetrvávající placebo responsi (Obrázek 9). Celkově tedy plánovanou léčbu obdrželo 27 pacientů, kteří byli zahrnuti do všech analýz (analýza podle původního léčebného záměru; ITT), z nichž 9 bylo randomizováno do skupiny K-P (první ketamin) a 18 do skupiny P-K (první placebo). U pěti pacientů, kteří nedokončili všechny vizity po překřížení, byly analýzy provedeny pomocí 'analýzy posledního sledování' (Last Observation Analysis, LOAN). Skupina K-P a P-K se lišily v počátečním skóre MADRS ( $t=2,23$ ,  $df=25$ ,  $p=0,03$ ). Jinak byly obě skupiny srovnatelné podle relevantních demografických a klinických charakteristik (Tabulka 8).

Pacienti byli na stabilní dávce antidepresivní medikace po dobu minimální třech týdnů před zařazením a zůstali na stejné medikaci po dobu trvání studie. Pacienti užívali následující antidepresivní medikaci: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI (n=4), noradrenergní a specifické serotonergní antidepresiva (NaSSA, n=3; SNRI, n=4), různé kombinace antidepresiv (n=12) a z nichž měla část měla augmentaci atypickými antipsychotiky (n=7).

### *Účinnost*

Obecný lineární model (generalized linear model, GLM) odhalil signifikantní účinek léčby ( $F(1,24)=5,87$ ;  $p=0,03$ ), účinek času ( $F(3,72)=5,58$ ;  $p=0,002$ ) a interakci léčby a času ( $F(3,72)=4,11$ ;  $p=0,01$ ) bez ohledu na účinek sekvence ( $F(1,24)=2,05$ ;  $p=0,17$ ) a periody ( $F(1,24)=3,49$ ;  $p=0,07$ ), t.j. nebyl zaznamenán signifikantní efekt přenosu (carry-over). Změna ve skóre BPRS jako kovariáta nedosáhla statistické významnosti ( $p=0,10$ ). V post-hoc analýze byla nalezena převaha ketaminu nad placebem ve všech vizitách po infuzi (den 1:  $p<0,001$ ; den 4:  $p=0,002$ ; den 7:  $p=0,02$ ). Rozdíly v průměrné změně skóre MADRS byly 5,7 (95% CI 3,4 – 7,9) v den 1; 4,7 (95% CI 2,5 – 7,0) v den 4 a 4,0 (95% CI 1,8 – 6,2) v den 7 (Graf 4). Velikost účinků (Cohenovo d) byla 0,62 v den 1; 0,57 v den 4 a 0,44 v den 7.

Srovnání kategoriálních odpovědí na ketamin vs. placebo ukázalo signifikantně vyšší počet respondérů na ketamin než na placebo v den 1 (ketamin n=10 (37.0%), placebo n=1 (3.7%); Prescottův test,  $p=0,008$ ); v den 4 (ketamin n=11 (40.7%), placebo n=1 (3.7%); Prescottův test,  $p=0,003$ ) a v den 7 (ketamin n=10 (37.0%), placebo n=3 (11.1%); Prescottův test  $p=0,02$ ). Deset pacientů bylo zařazeno do skupiny respondérů na ketamin v nejméně dvou vizitách a pět z nich zůstalo respondéry od prvního do sedmého dne. Nebyl sledován žádný takový responder na placebo.

Při analýze vztahu změn skóre BPRS a skóre MADRS byla nalezen signifikantní korelace v den 7 ( $r=-0,40$ ,  $p=0,04$ ) (Graf 5) a směr k signifikanci v den 1 ( $r=-0,37$ ,  $p=0,06$ ) a v den 4 ( $r=-0,36$ ,  $p=0,07$ ). Žádné signifikantní korelace nebyly nalezeny při stejné analýze podškál BPRS.

### *Prefrontální QEEG theta kordance*

RM-ANOVA elektroencefalografických dat našla signifikantní účinek času ( $F(5,125)=4,33$ ,  $p=0,001$ ), ale nenašla rozdíl v prefrontální theta kordanci po ketaminu mezi respondéry a non-respondéry v den 4 po infuzi (interakce odpověď x čas  $F(5,125)=1,19$ ;  $p=0,32$ ). Párové srovnání s Bonferroniho korekcí ukázalo významný rozdíl v hodnotách kordance u respondérů mezi začátkem a koncem infuze ( $p=0,005$ ); mezi

koncem infuze a prvním dnem po aplikaci ketaminu ( $p=0,03$ ) a mezi koncem infuze a dnem sedm po aplikaci ( $p=0,005$ ). Žádná signifikantní korelace nebyla nalezena u non-respondérů. Kombinace změny (*vzestupu*) prefrontální theta kordance mezi začátkem a koncem infuze a změny (*poklesu*) prefrontální theta kordance mezi koncem infuze a prvním dnem po podání byla nejlepším prediktorem odpovědi na ketamin (Fisherův exaktní test,  $p=0,008$ ); pozitivní prediktivní hodnota PPV=0,63 (95% CI, 0,44–0,68); negativní prediktivní hodnota NPV=0,91 (95% CI, 0,64–1,00) (Graf 6).

Byla nalezena signifikantní korelace mezi redukcí MADRS v den čtyři a a) hodnotou prefrontální theta kordance na konci infuze ( $\rho=0,40$ ;  $p=0,04$ ), b) změnou prefrontální theta kordance na konci infuze vs. prvním dnem ( $\rho=-0,43$ ;  $p<0,03$ ).

#### *Sérové hladiny ketaminu a nor-ketaminu*

Po 10 a 30 minutách infuze ketaminu, sérové hladiny ketaminu ( $306 \pm 136$  ng/ml, resp.  $237 \pm 95$  ng/ml) a jeho metabolitu nor-ketaminu ( $11 \pm 7$  ng/ml, resp.  $50 \pm 21$  ng/ml) stoupali. Nebyly nalezeny žádné rozdíly v hladinách ketaminu a/nebo nor-ketaminu mezi respondéry a non-respondéry. Žádná korelace nebyla nalezena mezi změnou celkového skóre BPRS a sérovými hladinami ketaminu a nor-ketaminu. Signifikantní byla korelace mezi faktorem anergie BPRS (emoční stažení, motorická zpomalení, otupělá nálada a dezorientace) a sérovou hladinou nor-ketaminu po 10 minutách infuze ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ).

### **4.5.5. Diskuse a závěry studie 5**

Na originálních datech pacientů hospitalizovaných s depresivní poruchou jsme potvrdili naši a priori hypotézu, že změna prefrontální QEEG kordance v theta pásmu po 24 hodinách koreluje s klinickou antidepresivní odpovědí ( $\geq 50\%$  pokles v MADRS) po čtyřech dnech od jednorázové intravenózní aplikace (0,54 mg/kg) subanestetické dávky ketaminu.

Model kombinující dvě změny prefrontální kordance po jednorázovém podání ketaminu: a) vzestup v čase před vs. po infuzi a b) následný pokles v čase po infuzi vs. první den, signifikantně predikoval odpověď na ketamin (Fisher's exact test,  $p<0,008$ ); positive predictive value (PPV)=0.63 (95% CI, 0.44–0.68); negative predictive value (NPV)=0.91 (95% CI, 0.64–1.00).

Hodnocení QEEG distribuce proudových hustot mozku hodnocených pomocí metody sLORETA po jednorázové aplikaci subanestetické dávky (0,54 mg/kg) ketaminu potvrdilo naši hypotézu. U respondérů na rozdíl od non-respondérů byl zjištěn nárůst v

pomalých vlnových pásmech delta a theta v oblasti prefrontálního kortexu a předního cingula během infuze a následně pokles v rychlých pásmech beta 3 a gamma v oblasti levého temporálního laloku 3. a 7. den po infuzi ketaminu. Tento nálezn svědčí pro korelaci neurofyziologických změn spojených s antidepresivní odpovědí na ketamin, které jsou obdobné s oblastmi spojenými s antidepresivní odpovědí na klasická antidepresiva.

Srovnání změn v hodnotách MADRS po infuzi mezi ketaminem a placebem bylo provedeno analýzou kovariace (ANCOVA) pro dvou-periodový zkřížený design se sekvencí perioda a léčba (placebo/ketamin) jako faktor a kovariátou baseline hodnoty MADRS.

Signifikatně vyšší počet respondérů po infuzi ketaminu 4. a 7. den (Prescott test,  $p < 0,003$  and  $p < 0,02$  v tomto pořadí) byl pozorován v první periodě experimentu.

Efekt léčby ketaminu byl potvrzen v analýze rozptylu pro opakovaná měření (RM-ANCOVA) pro hodnotu v MADRS 4. den po infuzi s kovariátou baseline hodnoty MADRS ( $F(1,24)=8.13$ ,  $p < 0,01$ ) bez vlivu pořadí a periody. V post hoc analýze byla potvrzena převaha ketaminu nad placebem.

Psychotomimetický potenciál ketaminu měřený pomocí škály BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) negativně koreloval s redukcí depresivních symptomů podle hodnoty MADRS ( $\rho = -0.40$ ,  $p < 0,04$ ).

Hodnocení elektrofyziologických dat párovým srovnáním s Bonferroniho korekcí ukázalo signifikatní změny kordance u respondérů v následujících časových usecích:

- a) baseline a konec infuze ( $p < 0,005$ )
- b) konec infuze a 1. den ( $p < 0,03$ )

Hlavním zjištěním je skutečnost, že u respondérů na rozdíl od non-respondérů byl zjištěn nárůst v pomalých vlnových pásmech delta a theta v oblasti prefrontálního kortexu a předního cingula během infuze a následně pokles v rychlých pásmech beta 3 a gamma v oblasti levého temporálního laloku 3. a 7. den po infuzi ketaminu. Tento nálezn svědčí pro korelaci neurofyziologických změn spojených s antidepresivní odpovědí na ketamin, které jsou obdobné s oblastmi spojenými s antidepresivní odpovědí na klasická antidepresiva (Obrázek 10).

Vedoucí neurobiologickou teorií antidepresivního účinku ketaminu je jeho antagonistická aktivita na NMDA receptorech, která vede k přesunu signalizace glutamátu na AMPA receptory. AMPA receptory aktivují mTOR signální dráhu, která následně zvýší neurogenezi (Li et al., 2010). Neurogeneze se nicméně objevuje mnohem pomaleji než klinické účinky antidepresiv (Chan, Chiu, Lin, & Chen, 2012). U pacientů s depresí byly nalezeny snížené hladiny prefrontálního glutamátu v souvislosti se sníženou aktivací

prefrontálního kortexu v odpovědi na emoční podněty (Hasler et al., 2007; Sanacora, Zarate, Krystal, & Manji, 2008; Walter et al., 2009). Vollenweider a Kometer (2010) postulovali, že ketamin zvyšuje neuroplasticitu přes zvýšenou AMPA receptorovou signalizaci a zvýšení hladiny mozkového neurotrofního faktoru (BDNF). Zvýšená AMPA aktivace v kortikálních okruzích je zkrátka klíčová pro antidepresivní účinek ketaminu (Maeng et al., 2008).

V preklinickém výzkumu bylo spekulováno, že psychotomimetické vlastnosti spojené s hypofunkcí NMDA receptoru souvisí s desinhibičními účinky způsobeným redukcí aktivity GABAergních interneuronů následovanou zvýšením extracelulárního glutamátu a serotoninu v prefrontálním kortexu (Bubenikova-Valesova, Horacek, Vrajova, & Hoschl, 2008). Zvýšený extracelulární glutamát a serotonin v prefrontálním kortexu může mít podíl na psychotropních účincích ketaminu (Chan et al., 2012).

Ketamin aplikován ve funkčně zobrazovacích studiích zvyšoval prefrontální aktivaci, zvláště v předním cingulárním kortexu (ACC) a thalamu (Holcomb, Lahti, Medoff, Cullen, & Tamminga, 2005). Po podání ketaminu se vzestup glutamátu na magnetické rezonanční spektroskopii (MRS) projevil ve předním cingulu (Rowland, 2005). Hypotézu zapojení aktivity ACC v rychlé antidepresivní odpovědi na infuzi ketaminu podporuje rovněž magnetoencefalografická (MEG) studie (Salvadore et al., 2009).

Deakin et al. pozorovali tři neuroanatomické systémy potenciálně související s psychotomimetickým efektem ketaminu. Deaktivace subgenuálního předního cingula (sgACC) a aktivace střední části zadního cingula by mohla hrát klíčovou roli, protože odpovědi BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) signálu v těchto oblastech korelovaly se skóre BPRS a CADSS (Deakin et al., 2008). Údaje o regionálním mozkovém krevním průtoku (rCBF) rovněž naznačují, že ACC a mediální prefrontální kortex (mPFC) zprostředkovávají psychotomimetické účinky (Tamminga, Lahti, Medoff, Gao, & Holcomb, 2003). Výsledek metaanalýzy na druhou stranu naznačuje, že zvýšená aktivita rostrálního ACC (rACC) před léčbou je spolehlivým markrem antidepresivní odpovědi s vysokou velikostí účinku (effect size), replikovanou napříč devatenácti studiemi (D. A. Pizzagalli, 2011). Propojení mezi zvýšenou aktivitou rACC a pozitivní antidepresivní odpovědí bylo zachyceno u řady různých druhů antidepresivních terapií včetně různých skupin antidepresiv (např. SSRI, TCA, ketaminu), spánkové deprivace a rTMS (Bareš et al., 2010; D. A. Pizzagalli, 2011).

## Tabulka 7

*Demografické údaje a klinická vstupní data podle léčebné sekvence.*

	ketamine první (K-P) (n=11) průměr ± SD	placebo první (P-K) (n=19) průměr ± SD	Úroveň statistické významnosti
Věk (roky)	42.2 ± 15.1	44.6 ± 10.9	NS <sup>a</sup>
Pohlaví (M : Ž)	5 : 6	10 : 9	NS <sup>b</sup>
Trvání depresivní poruchy (roky)	10.2 ± 9.4	10.4 ± 8.3	NS <sup>c</sup>
Trvání současné epizody (měsíce)	11.2 ± 9.9	11.6 ± 11.5	NS <sup>c</sup>
Počet předchozích hospitalizací	2.2 ± 1.2	3.6 ± 2.4	NS <sup>c</sup>
Baseline skóre MADRS	20.4 ± 4.7	24.6 ± 4.8	p=0.04 <sup>c</sup>
Medikace před zařazením	SSRI (n=2) NaSSA (n=1) SNRI (n=1) AD komb. (n=5) AD augm. (n=2) BZD (n=6)	SSRI (n=2) NaSSA (n=2) SNRI (n=3) AD komb. (n=7) AD augm. (n=5) BZD (n=7)	NA

<sup>a</sup> Studentův t-test; <sup>b</sup> Fisherův exaktní test; <sup>c</sup> Mann–Whitneyho U test; NA – nelze aplikovat; NS -- nesignifikační; AD -- antidepresivum; NaSSA -- noradrenergní a specifické serotonergní AD; SNRI – Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a adrenalinu; AD komb. – kombinace různých AD; AD augm. -- augmentace AD atypickým antipsychotikem; BZD -- benzodiazepiny



## Tabulka 8

*Demografické údaje a klinický výstupní date dle odpovědi na ketamin.*

	Respondéři (n=11) medián (IQR)	Non-respodéři (n=16) medián (IQR)	Statistická signifikance
Věk (roky)	43 (30–56)	44 (32–56)	NS <sup>a</sup>
Pohlaví (M : Ž)	7 : 4	9 : 7	NS <sup>b</sup>
Trvání depresivní poruchy (roky)	7 (1–13)	13 (4–22)	NS <sup>c</sup>
Trvání současné epizody (měsíce)	15 (2–28)	9 (0–18)	NS <sup>c</sup>
Počet předchozích psychiatrických hospitalizací	3 (1–5)	3 (1–5)	NS <sup>c</sup>
Baseline MADRS	23 (18–28)	23 (18–28)	NS <sup>a</sup>

IQR—interquartile range

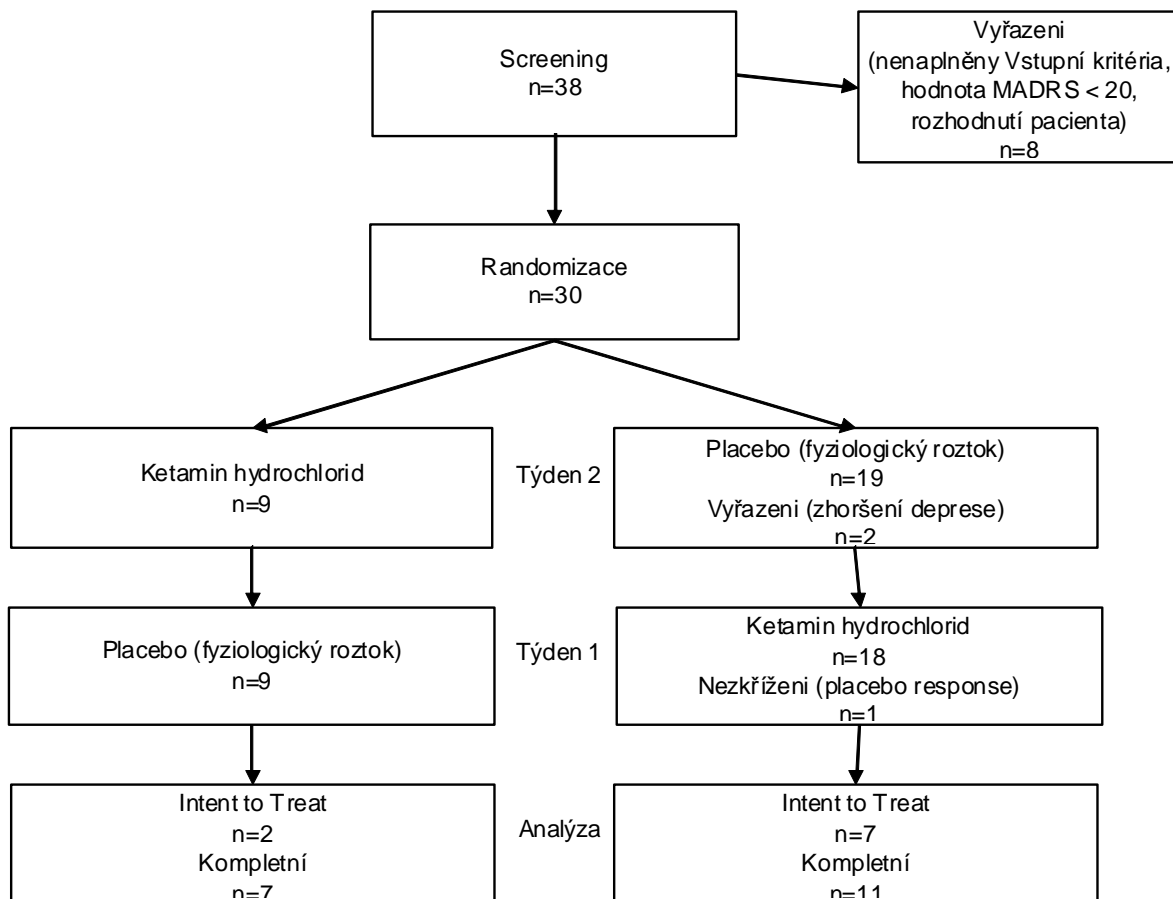
<sup>a</sup> Student's t-test

<sup>b</sup> Fisher Exact Test

<sup>c</sup> Mann–Whitney U Test

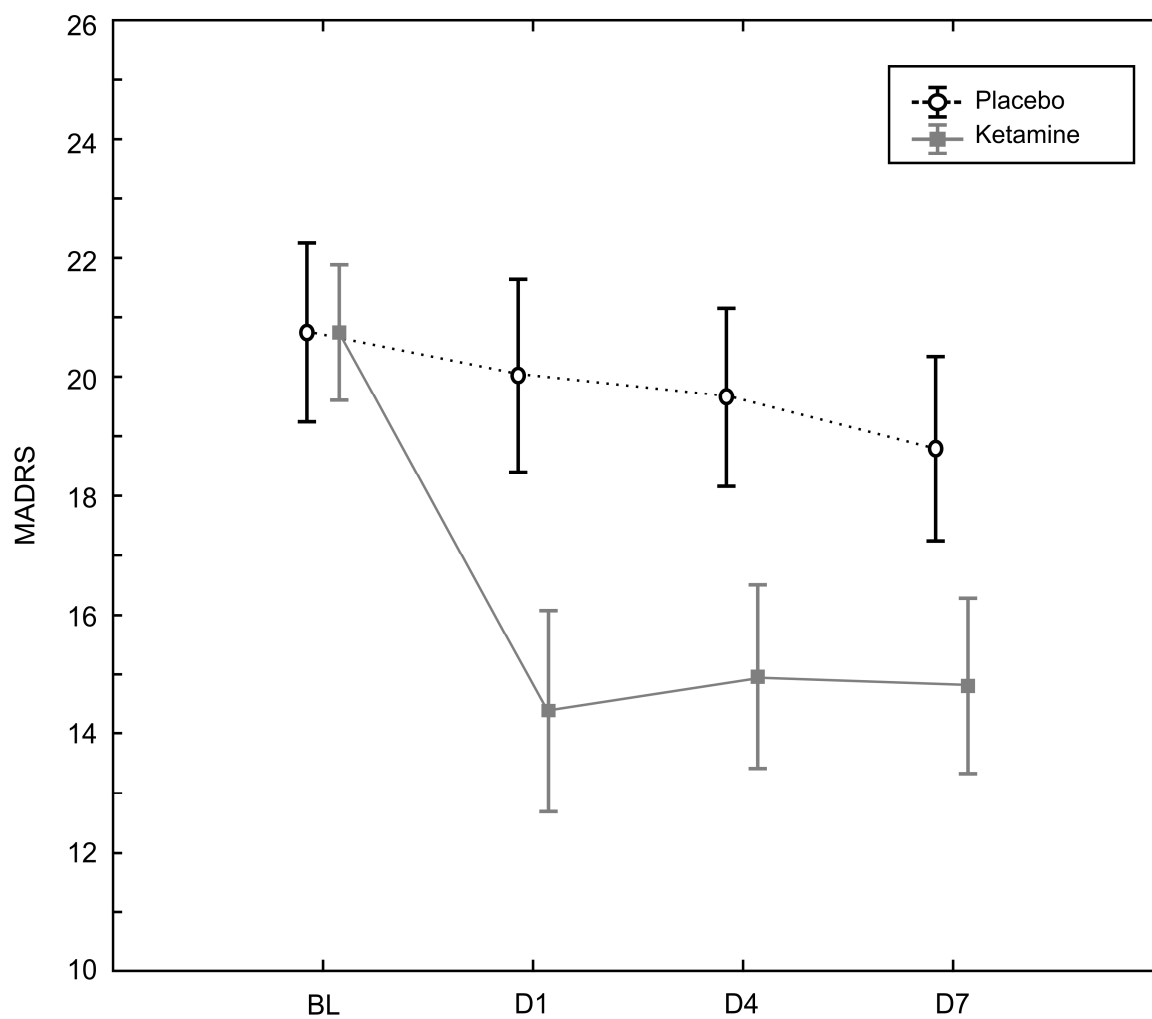
## Obrázek 9

*Schéma průběhu pacientů ve studii (flow chart)*



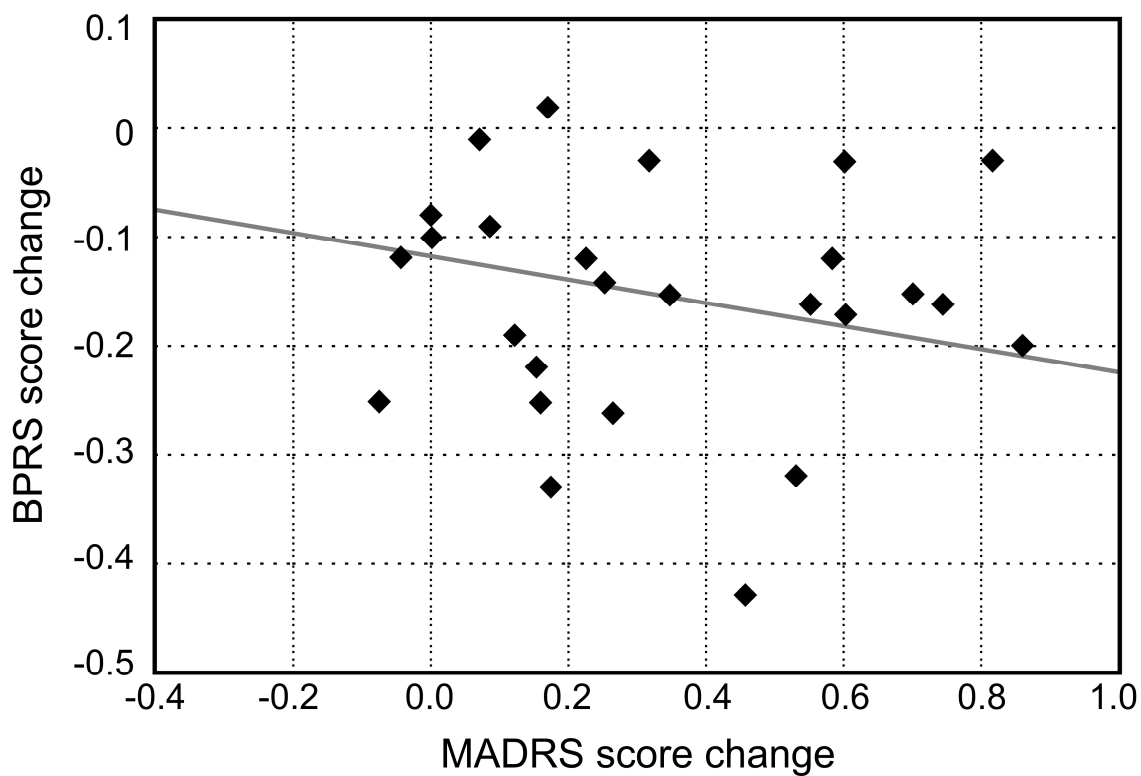
#### Graf 4

*Signifikační převaha ketaminu nad placebem podle změny skóre škály deprese MADRS ve všech vizitách po infuzi (den 1:  $p < 0,001$ ; den 4:  $p = 0,002$ ; den 7:  $p = 0,02$ ).*



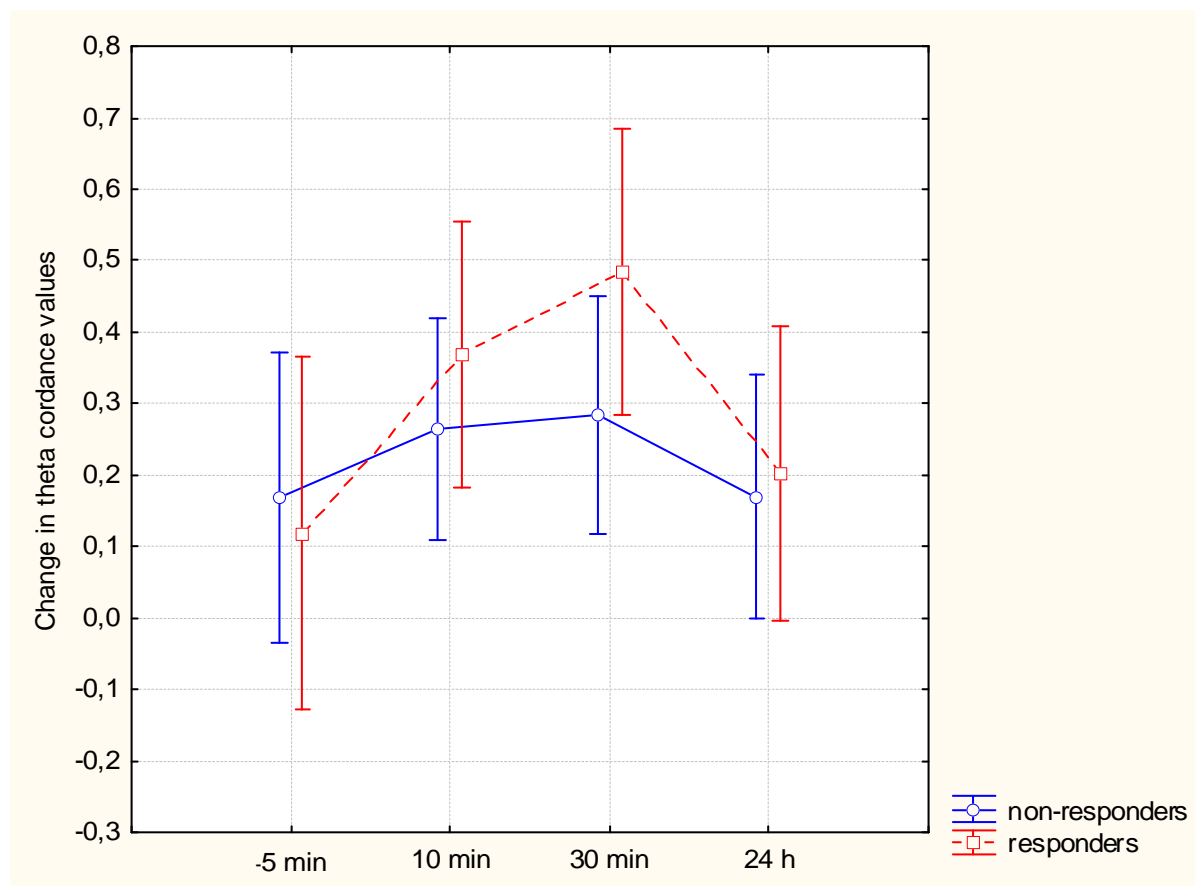
### Graf 5

Vztah mezi změnou skóre BPRS během podávání ketaminu a změnou skóre MADRS sedmý den po infuzi, analyzován pomocí Pearsonova korelačního koeficientu ( $r=-0,40$ ,  $p=0,04$ ).



## Graf 6

*Změna prefrontální kordance po podání ketaminu u respondérů resp. non-respondérů.*



*V modelu kombinujícím dvě změny prefrontální kordance po jednorázovém podání ketaminu: a) vzestup v čase před vs. po infuzi, b) následný pokles v čase po infuzi vs. první den byl nejsilnějším prediktorem odpovědi na ketamin (Fisher's exact test,  $p < 0,008$ ); positive predictive value (PPV)=0.63 (95% CI, 0.44–0.68); negative predictive value (NPV)=0.91 (95% CI, 0.64–1.00).*

## Obrázek 10

Změny v distribuci sLORETA proudových hustot (5tisíc randomizací) u respondérů (vrchní sekce řezů) a non-respondérů (dolní sekce řezů) na ketamin v párovém srovnání baseline s dalšími časovými úseky (10 min, 30 min infuze a den 1, 4 a 7 po infuzi). Žlutá barva znamená zvýšení a modrá snížení s korekcí pro mnohočetná srovnání ( $p \leq 0.05$ ).



### **Související publikace ke studii 5:**

**Šóš P**, Klírová M, Novák T, Kohútová B, Horáček J, Páleníček T, Hložek T, Höschl C. *Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression*. *Neuroendocrinol Lett* 2013;34(4):101-107. (IF 2011: 1,296)

**Šóš, P.**, Klírová, M., Tišlerová, B., Horáček, J., Brunovský, M., Novák, T. *Quantitative EEG changes after administration subanesthetic doses of ketamine hydrochloride in depressive disorder patients - new study introduction*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, roč. 13, č. Suppl.1, s. 161. ISBN/ISSN: 1461-1457. (IF 2010: 4,699)

**Šóš, P.**, Klírová, M., Novák, T., Brunovský, M., Horáček, J., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. *QEEG Cordance in the Prediction of Response to Ketamine in Depressive Patients - Interim Analysis of Randomized Controlled Trial*. *European Psychiatry*, 2011, roč. 26, č. Suppl. 1, s. 695-696. ISBN/ISSN: 0924-9338. (IF 2011: 2,766)

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. *How ketamine changes the neurophysiology of depressive patients' brains: a randomised controlled trial*. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, roč. 21, č. Suppl. 1, s. S75. ISBN/ISSN: 0924-977X. (IF 2011: 4,046)

**Šóš, P.**, Horáček, J., Brunovský, M., Tišlerová, B., Novák, T., Klírová, M., Krajča, V. *Změny QEEG kordance a EEG konektivity po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou*. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. Suppl. 1, s. 31. ISBN/ISSN: 1211-7579.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Krajča, V. *Antidepresivní působení ketaminu: klinická evidence a predikce léčebné odpovědi*. *Psychiatrie*, 2013, roč. 17, č. Suppl. 1, s. 30. ISBN/ISSN: 1211-7579.

## **5. Společná diskuse a zhodnocení cílů práce**



Předkládaná dizertační práce je souborem pěti původních publikací, z toho dvou kazuistických studií, věnovaných studiu patofyziologie a léčby panické a depresivní poruchy a mechanismu predikce antidepresivní odpovědi.

Dizertační práce sleduje tři hlavní cíle: 1) studium neurofyziologického korelátu panické poruchy a její léčby v podobě elektromagnetické tomografické analýzy zdrojů EEG, 2) zhodnocení využitelnosti metod QEEG kordance a LORETA/sLORETA ve studiu deprese a antidepresivní terapie a 3) možnosti kordanční analýzy v predikci odpovědi na léčbu (venlafaxinem, bupropionem, ketaminem) a individuální monitorace změny psychopatologie (přesmyku do hypománie/mánie) v průběhu léčby.

Studie 1 je první práci svého druhu zaměřenou na lokalizaci zdrojů EEG u panické poruchy pomocí elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením (LORETA). Populaci nemedikovaných pacientů s panickou poruchou jsme porovnali se zdravými kontrolami a určili, ze kterých mozkových oblastí je abnormální EEG aktivita generována. Potvrdili jsme naši apriori hypotézu, že u panické poruchy dochází ke zvýšení aktivity excitačních frekvencí z pásma beta v oblasti pravého frontálního kortexu. Zvýšená aktivace pravé prefrontální kůry i amygdaly byla zjištěna u různých typů úzkostných poruch a zdá se, že redukce aktivity pravé prefrontální kůry souvisí se zlepšením klinických symptomů (Davidson, 2002). Překvapivým nálezem naší studie bylo snížení aktivity z frekvenčního pásma beta v levé dolní parietální kůře u panické poruchy. Kromě frontální asymetrie se u pacientů s panickou poruchou může vyskytovat asymetrie parietální aktivity, opět s pravostrannou převahou, tedy s relativní levostrannou hypoaktivací a relativní pravostrannou hyperaktivací (Wiedemann et al., 1999a). Podle Heller et al. (1997) je zvýšená aktivita pravé parietální kůry spojena s 'úzkostným nabuzením', zatímco aktivita levé parietální kůry se účastní 'úzkostných obav'. Naše studie tak přispívá k hledání kandidátních oblastí pro nefarmakologickou léčbu panické poruchy, jako je např. repetitivní transkraniální magnetická stimulace nebo neurofeedback.

Ve studii 2 jsou na příkladu kazuistického, 3,5 měsíců trvajícího, sledování pacientky s depresivní poruchou demonstrovány možnosti využití individuálního vyhodnocení QEEG. Kordanční analýza byla uplatněna v predikci odpovědi na léčbu a standardizovaná elektromagnetická mozková tomografie (sLORETA) v predikci udržení této odpovědi. Pacientce byly v průběhu léčby natočeny celkem tři klidové EEG záznamy, po 1, 4 a 14 týdnech od nasazení antidepresivní medikace (venlafaxinu). Pokles prefrontální QEEG theta kordance již po prvním týdnu léčby (v čase bez klinických změn) predikoval klinickou odpověď pacientky po čtyřech týdnech léčby. sLORETA odhalila korelaci mezi stálostí remise (udrženou odpovědí na léčbu) pacientky a zvyšováním a

rozšiřováním proudové hustoty z pásma theta (4-8 Hz) v oblasti zadního cingulárního kortexu. Ve studii Mayberg et al. (2000) bylo klinické zlepšení u deprese jednoznačně asociováno s poklesem metabolismu glukózy v subgenuálním cingulu (BA 25) a se vzestupem metabolismu mozkového kmene a dorsálních kortikálních oblastí.

Studie 3 je prvním případem, kdy byla prefrontální theta QEEG kordance použita jako časný prediktor odpovědi na antidepresivum s mechanismem účinku, který nezahrnuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu. QEEG kordance po jednom týdnu terapie antidepresivem ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (bupropionem) predikovala klinickou odpověď na 4týdenní léčbu u hospitalizovaných pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepresivní léčbu. Dále byla stanovena pozitivní a negativní prediktivní hodnota poklesu kordance pro predikci odpovědi na léčbu. Podobně jako u jiných antidepresiv, pokles prefrontální QEEG kordance pomáhá v predikci odpovědi na léčbu bupropionem.

Kazuistická studie 4 je příkladem individuálního využití QEEG v klinické praxi. Sledovala změny v QEEG prefrontální kordanci a změny detekované pomocí LORETA u pacienta s bipolární depresivní poruchou před a po opakovaném přesmyku z deprese do hypománie/mánie. Studie potvrzuje prediktivní význam poklesu prefrontální theta kordance rovněž v případě bipolární depresivní poruchy. Studie prokázala senzitivitu obou užitých QEEG nástrojů vůči změnám v elektrické mozkové aktivitě souvisejících s klinickou změnou nálady.

Ve studii 5 jsme v randomizovaném, dvojitě slepém, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení se zkříženým designem sledovali změnu prefrontální theta QEEG kordance po jednorázové intravenózní aplikaci subanestetické dávky ketaminu. Pokles kordance po 24 hodinách koreloval s klinickou antidepresivní odpovědí ( $\geq 50\%$  pokles v MADRS) po čtyřech dnech od aplikace ketaminu. Hlavním zjištěním je skutečnost, že u respondérů na rozdíl od non-respondérů byl zjištěn nárůst v pomalých vlnových pásmech delta a theta v oblasti prefrontálního kortexu a předního cingula během infuze a následně pokles v rychlých pásmech beta 3 a gamma v oblasti levého temporálního laloku 3. a 7. den po infuzi ketaminu. Tento nález svědčí pro korelaci neurofyzilogických změn spojených s antidepresivní odpovědí na ketamin, které jsou obdobné s oblastmi spojenými s antidepresivní odpovědí na klasická antidepresiva.

Měřením mozkové aktivity (EEG) a její sofistikovaným vyhodnocením (kordance) jsme schopni již po týdnu užívání antidepresiva, tedy v čase bez prokazatelných klinických změn, s 80 % pravděpodobností stanovit, jestli pacient na danou léčbu odpoví. Tato dosud výzkumná metoda by v budoucnosti mohla umožnit tzv. sekvenční strategii léčby. Pacient by již nečekal měsíc na nástup účinku léku, vyhodnocení jeho mozkové aktivity by

ukázalo, zda má smysl pokračovat v užívání antidepresiva nebo je potřebná jeho výměna. Tímto postupem by se léčba deprese zefektivnila, zkrátilo by se čekání depresivních pacientů na nástup účinku a urychlil by se tak jejich návrat do společenského a pracovního života. Výzkumná data nejenom z našeho pracoviště (Psychiatrické centrum Praha) potvrzují potenciál QEEG kordance pro využití v léčebné praxi.

## **6. Seznam použité literatury**

- Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Allilaire, J. F., Sechter, D., Bourgeois, M. L., Azorin, J. M., . . . Lancrenon, S. (2003). Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord*, 73(1-2), 65-74.
- Altshuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Townsend, J., Proenza, M. A., Eisenberger, N., Sabb, F., . . . Cohen, M. S. (2005). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 58(10), 763-769. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.012
- Altshuler, L. L., Post, R. M., Leverich, G. S., Mikalaukas, K., Rosoff, A., & Ackerman, L. (1995). Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 152(8), 1130-1138.
- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental health disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Angst, J. (1985). Switch from depression to mania--a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*, 18(2-3), 140.
- APA. (2006). *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006*. Arlington: American Psychiatric Assoc.
- Arana, G. W., Santos, A. B., Laraia, M. T., McLeod-Bryant, S., Beale, M. D., Rames, L. J., . . . Molloy, M. (1995). Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*, 152(2), 265-267.
- Armitage, P. (1982). The role of randomization in clinical trials. *Stat Med*, 1(4), 345-352.
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett*, 274(1), 29-32.
- Autry, A., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E., Los, M., Cheng, P., . . . Monteggia, L. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*.
- Bader, C. D., & Dunner, D. L. (2007). Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Pract*, 13(4), 233-237. doi: 10.1097/01.pra.0000281483.11946.b5
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., . . . Hoschl, C. (2008). Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry*, 23(5), 350-355. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.03.001
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., . . . Hoschl, C. (2006). EEG in prediction of antidepressant response in patients with depressive disorder: Review and extended pilot data. *Psychiatrie*, 10(4), 205-210.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., & Hoschl, C. (2007). Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res*, 41(3-4), 319-325.
- Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P., . . . Höschl, C. (2010). The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(7), 459-466.
- Bareš, M., & Kopeček, M. (2006). Rezistentní deprese – úvod do definice a klasifikace. *Psychiatrie*, 10(Suppl. 3), 45-48.
- Bareš, M., & Novák, T. (2008). Depresivní porucha. In D. Seifertová, J. Praško & C. Höschl (Eds.), *Postupy v léčbě psychických poruch* (Vol. 2., pp. 103-126). Praha: Medical Tribune CZ.
- Baxter Jr, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., . . . Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of general psychiatry*, 46(3), 243.
- Beck, A., Rial, W., & Rickels, K. (1974). Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological reports*, 34(3), 1184.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47(4), 351-354.
- Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., Wright, C. E., Margouleff, C., Gorman, J. M., & Eidelberg, D. (1998). Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155(9), 1178.

- Bottlender, R., Rudolf, D., Strauss, A., & Moller, H. J. (2001). Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord*, 63(1-3), 79-83.
- Bowdle, T. A., Radant, A. D., Cowley, D. S., Kharasch, E. D., Strassman, R. J., & Roy-Byrne, P. P. (1998). Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*, 88(1), 82-88.
- Boyer, P. A., Skolnick, P., & Fossom, L. H. (1998). Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study. *J Mol Neurosci*, 10(3), 219-233. doi: 10.1007/BF02761776
- Brody, A., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L., Fairbanks, L., Alborzian, S., . . . Ho, M. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7), 631-640.
- Bruder, G. E., Fong, R., Tenke, C. E., Leite, P., Towey, J. P., Stewart, J. E., . . . Quitkin, F. M. (1997). Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: A quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry*, 41(9), 939-948.
- Bruder, G. E., Stewart, J. W., Tenke, C. E., McGrath, P. J., Leite, P., Bhattacharya, N., & Quitkin, F. M. (2001). Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry*, 49(5), 416-425.
- Brunovsky, M. (2006). Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - Advance in functional morphology. *Psychiatrie*, 10(Suppl.2), 24-27.
- Brunovský, M. (2004). Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie*, 8(Suppl. 3), 57-63.
- Brunovský, M., Mlynář, J., & Stančák, A. (2005). Zobrazování korové aktivace distribučními zdrojovými modely elektroencefalografických potenciálů v psychiatrickém výzkumu. *Psychiatrie*, 9(Suppl. 3), 51-55.
- Bubenikova-Valesova, V., Horacek, J., Vrajova, M., & Hoschl, C. (2008). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(5), 1014-1023. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.012
- Bunney, B. G., & Bunney, W. E. (2012). Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15(5), 695-713. doi: 10.1017/S1461145711000927
- Bunney Jr, W., Murphy, D., Goodwin, F., & Borge, G. (1972). The "switch process" in manic-depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. *Archives of general psychiatry*, 27(3), 295.
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Ascher, J. A., Monaghan, E., & Rudd, G. D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60(2), 79-88.
- Cannon, D. M., Carson, R. E., Nugent, A. C., Eckelman, W. C., Kiesewetter, D. O., Williams, J., . . . Drevets, W. C. (2006). Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 741-747. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.741
- Cervena, K., Matousek, M., Prasko, J., Brunovsky, M., & Paskova, B. (2005). Sleep disturbances in patients treated for panic disorder. *Sleep Medicine*, 6(2), 149-153.
- Cleary, C., Linde, J., Hiscock, K., Hadas, I., Belmaker, R., Agam, G., . . . Einat, H. (2008). Antidepressive-like effects of rapamycin in animal models: Implications for mTOR inhibition as a new target for treatment of affective disorders. *Brain research bulletin*, 76(5), 469-473.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological psychology*, 67(1-2), 7-50.
- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (1999). Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 86(3), 267.
- Congedo, M., Finos, L., & Turkheimer, F. (2004, 2004). *A multiple hypothesis test procedure based on the sum of test-statistics*.
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W. F., Abrams, M., . . . Uijtdehaage, S. H. (2002). Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120-131. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00294-4
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., Stubbeman, W., Siegman, B., & Abrams, M. (2005). Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res*, 39(5), 461-466. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.12.002
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H., Osato, S., Holschneider, D. H., Abrams, M., & Rosenberg-Thompson, S. (1998). Altered cerebral energy utilization in late life depression. *J Affect Disord*, 49(2), 89-99.

- Cook, I. A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S. H., Mandelkern, M., & Leuchter, A. F. (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(6), 408-414.
- Cooley, J. W., & Tukey, J. W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of computation*, 19(90), 297-301.
- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Furey, M., Marquardt, C. A., Brutsche, N. E., Grillon, C., & Zarate, C. A. (2012). Synaptic Potentiation Is Critical for Rapid Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry*.
- Cryan, J. F., & O'Leary, O. F. (2010). Neuroscience. A glutamate pathway to faster-acting antidepressants? *Science*, 329(5994), 913-914. doi: 10.1126/science.1194313
- Dalgarno, P. J., & Shewan, D. (1996). Illicit use of ketamine in Scotland. *Journal of psychoactive drugs*, 28(2), 191-199.
- Dantendorfer, K., Prayer, D., Kramer, J., Amering, M., Baischer, W., Berger, P., . . . Imhof, H. (1996). High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 68(1), 41-53.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*, 20(1), 125-151.
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*, 51(1), 68-80.
- Davidson, R. J., Marshall, J. R., Tomarken, A. J., & Henriques, J. B. (2000). While a phobic waits: Regional brain electrical and autonomic activity in social phobics during anticipation of public speaking. *Biol Psychiatry*, 47(2), 85-95.
- De Cristofaro, M. T. R., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., & Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug-naïve, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry*, 33(7), 505-512.
- Deakin, J. F., Lees, J., McKie, S., Hallak, J. E., Williams, S. R., & Dursun, S. M. (2008). Glutamate and the neural basis of the subjective effects of ketamine: a pharmac-magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 154-164. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.37
- DeBattista, C., Posener, J. A., Kalehzan, B. M., & Schatzberg, A. F. (2000). Acute antidepressant effects of intravenous hydrocortisone and CRH in depressed patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 157(8), 1334-1337.
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*, 41(1), 31.
- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., . . . Zarate, C. A., Jr. (2010). A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8), 793-802. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90
- Domino, E. F. (1992). Chemical dissociation of human awareness: focus on non-competitive NMDA receptor antagonists. *Journal of Psychopharmacology*, 6(3), 418-424.
- Domino, E. F., Chodoff, P., & Corssen, G. (1965). Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man. *Clin Pharmacol Ther*, 6, 279-291.
- Drevets, W. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48(8), 813.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 49, 341-361. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.341
- Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*, 1121, 499-527. doi: 10.1196/annals.1401.029
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824-827.
- Ebert, U., Grossmann, M., Oertel, R., Gramatte, T., & Kirch, W. (2001). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of scopolamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 41(1), 51-60.
- Ehlers, A., & Breuer, P. (1992). Increased cardiac awareness in panic disorder. *J Abnorm Psychol*, 101(3), 371-382.
- Engineer, N. D., Riley, J. R., Seale, J. D., Vrana, W. A., Shetake, J. A., Sudanagunta, S. P., . . . Kilgard, M. P. (2011). Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature*, 470(7332), 101-104.
- Entsuh, A., Huang, H., & Thase, M. (2001). Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry*, 62(11), 869.

- Eren, I., Tükel, R., Polat, A., Karaman, R., & Unal, S. (2002). Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Turkish journal of psychiatry*, 13(2), 89-97.
- Fava, M. (2000). New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 61, 26.
- Ferreira, A., Silva, R. L., Celeste, W. C., Bastos, F., Teodiano, F., & Sarcinelli, F. M. (2007). *Human-machine interface based on muscular and brain signals applied to a robotic wheelchair*. Paper presented at the Journal of Physics: Conference Series.
- Frangou, S. (2006). Functional neuroimaging in mood disorders. *Psychiatry*, 5(5), 176-179.
- Fredman, D., Munns, G., Rios, D., Sjöholm, F., Siegfried, M., Lenhard, B., . . . Brookes, A. J. (2004). HGVbase: a curated resource describing human DNA variation and phenotype relationships. *Nucleic Acids Res*, 32(Database issue), D516-519. doi: 10.1093/nar/gkh111
- Furey, M. L., & Drevets, W. C. (2006). Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 63(10), 1121-1129. doi: 10.1001/archpsyc.63.10.1121
- Gafoor, R., & O'Keane, V. (2003). Three case reports of secondary mania: evidence supporting a right frontotemporal locus. *Eur Psychiatry*, 18(1), 32-33.
- Gijssman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., & Goodwin, G. M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1537-1547. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537
- Goodman, W. K., & Charney, D. S. (1987). A case of alprazolam, but not lorazepam, inducing manic symptoms. *J Clin Psychiatry*, 48(3), 117.
- Gordeev, S. A. (2008). Clinical-psychophysiological studies of patients with panic attacks with and without agoraphobic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38(6), 633-637.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., . . . Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62(5), 429-437. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.020
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised, 1976*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- Hajek, T., Kozeny, J., Kopecek, M., Alda, M., & Hoschl, C. (2008). Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 33(2), 91-99.
- Hanaoka, A., Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., Kidani, T., & Ichikawa, S. (2005a). EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. *Clinical EEG and neuroscience*, 36(1), 42-48.
- Hanaoka, A., Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., Kidani, T., & Ichikawa, S. (2005b). EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. *Clin. EEG Neurosci.*, 36(1), 42-48.
- Hasler, G., van der Veen, J., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*, 64(2), 193.
- Hayashi, K., Makino, M., Hashizume, M., Nakano, K., & Tsuboi, K. (2010). Electroencephalogram abnormalities in panic disorder patients: a study of symptom characteristics and pathology. *BioPsychoSocial Medicine*, 4, 9.
- Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., & Miller, G. A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of abnormal psychology*(1965), 106(3), 376-385.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*, 99(1), 22.
- Hetem, L. A., Danion, J. M., Diemunsch, P., & Brandt, C. (2000). Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 152(3), 283-288.
- Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 39(5), 526-530.
- Holcomb, H. H., Lahti, A. C., Medoff, D. R., Cullen, T., & Tamminga, C. A. (2005). Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 30(12), 2275-2282.
- Holmes, A. P., Blair, R. C., Watson, J. D., & Ford, I. (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(1), 7-22.
- Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Tislerova, B., Palenicek, T., Bubenikova-Valesova, V., . . . Hoschl, C. (2010). Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta coherence in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. *Psychol Med*, 40(9), 1443-1451. doi: 10.1017/S0033291709991619



- Höschl, C. (2004). Poruchy nálady (afektivní poruchy). In C. Höschl, J. Libiger & J. Švestka (Eds.), *Psychiatrie* (Vol. 2., pp. 410-452). Praha: Tigris.
- Hughes, J. R., & John, E. R. (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(2), 190-208.
- Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2007). The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 30(1), 105-124. doi: 10.1016/j.psc.2006.12.002
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., . . . Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 485-491.
- Chan, M. H., Chiu, P. H., Lin, C. Y., & Chen, H. H. (2012). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 attenuates psychotomimetic effects of ketamine. *Schizophr Res*, 136(1-3), 96-103. doi: 10.1016/j.schres.2012.01.024
- Chen, C. H., Ridler, K., Suckling, J., Williams, S., Fu, C. H. Y., Merlo-Pich, E., & Bullmore, E. (2007). Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, 62(5), 407-414.
- Chun, B. J., & Dunner, D. L. (2004). A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*, 6(1), 32-42.
- Jabourian, A. P., Erlich, M., Desvignes, C., El Hadjam, M., & Bitton, R. (1992). Panic attacks and 24-hour ambulatory EEG monitoring. *Annales médico-psychologiques*, 150(2-3), 240.
- Janowsky, D., Overstreet, D., & Nurnberger Jr, J. (1994). Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *American journal of medical genetics*, 54(4), 335.
- Janowsky, D. S., el-Yousef, M. K., Davis, J. M., & Sekerke, H. J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2(7778), 632-635.
- Jick, H., Kaye, J. A., & Jick, S. S. (2004). Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292(3), 338-343. doi: 10.1001/jama.292.3.338
- Kantorová, A. (2011). *Trendy ve spotřebě antidepresiv v ČR v období 2003 - 2008*. Vysoká škola ekonomická v Praze, Fakulta managementu Jindřichův Hradec.
- Katkin, E. S., Cestaro, V. L., & Weiskunat, R. (1991). Individual differences in cortical evoked potentials as a function of heartbeat detection ability. *International Journal of Neuroscience*, 61(3-4), 269-276.
- Kennedy, S., Javanmard, M., & Vaccarino, F. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry*, 42(5), 467.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 617.
- Kessler, R. C., & Ustun, T. B. (2011). *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*. New York: Cambridge University Press.
- Kikuchi, M., Wada, Y., Nanbu, Y., Nakajima, A., Tachibana, H., Takeda, T., & Hashimoto, T. (1999). EEG changes following scopolamine administration in healthy subjects. Quantitative analysis during rest and photic stimulation. *Neuropsychobiology*, 39(4), 219-226. doi: 26588
- Knott, V. J., Bakish, D., Lusk, S., Barkely, J., & Perugini, M. (1996). Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 68(1), 31-39.
- Knott, V. J., Telner, J. I., Lapierre, Y. D., Browne, M., & Horn, E. R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord*, 39(3), 175-184.
- Kopeček, M., Bares, M., Brunovsky, M., & Stopkova, P. (2007). EEG kordance jako prediktor antidepresivní odpovědi. *Psychiatrie*, 11(2), 78-81.
- Kopeček, M., Bares, M., Horacek, J., & Mohr, P. (2006). Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology letters*, 27(6), 803.
- Kopeček, M., Sos, P., Brunovsky, M., Bares, M., Stopkova, P., & Krajca, V. (2007). Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation? *Neuroendocrinology Letters*, 28(4).
- Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P., Bareš, M., Novák, T., Krajča, V., & Brunovský, M. (2008). QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(3), 295-302.
- Kopřivová, J., Šóš, P., & Praško, J. (2009). Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. *Psychiatrie*, 13(4), 165-168.

- Krystal, J., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D., Marek, G., . . . Mason, G. (2002). Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*, 7, S71.
- Kubicki, S., Herrmann, W. M., Fichte, K., & Freund, G. (1979). Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 12(2), 237-245. doi: 10.1055/s-0028-1094615
- Kudoh, A., Takahira, Y., Katagai, H., & Takazawa, T. (2002). Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesthesia and Analgesia*, 95(1), 114-118, table of contents. doi: Unsp 0003-2999/02
- Doi 10.1213/01.Ane.00000020693.65934.B7
- Kuikka, J. T., Pitk Nen, A., Lepola, U., Partanen, K., & Vainio, P. (1995). Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nuclear medicine communications*, 16(4), 273.
- Langguth, B., Wiegand, R., Kharraz, A., Landgrebe, M., Marienhagen, J., Frick, U., . . . Eichhammer, P. (2007). Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro endocrinology letters*, 28(5), 633.
- Layer, R. T., Popik, P., Olds, T., & Skolnick, P. (1995). Antidepressant-like actions of the polyamine site NMDA antagonist, eliprodil (SL-82.0715). *Pharmacol Biochem Behav*, 52(3), 621-627.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hamilton, S. P., Narr, K. L., Toga, A., Hunter, A. M., . . . Lebowitz, B. D. (2010). Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep*, 12(6), 553-562.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012). Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression. *PloS one*, 7(2). Retrieved from
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Korb, A. S. (2009). A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(4), 435-446.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Lufkin, R. B., Dunkin, J., Newton, T. F., Cummings, J. L., . . . Walter, D. O. (1994). Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage*, 1(3), 208-219.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Mena, I., Dunkin, J. J., Cummings, J. L., Newton, T. F., . . . Lachenbruch, P. A. (1994). Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 55(3), 141-152.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, 159(1), 122-129.
- Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H. J., Cook, I. A., O'Hara, R., & Mandelkern, M. (1999). Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 90(2), 125-140.
- Li, N., Lee, B., Liu, R. J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., . . . Duman, R. S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329(5994), 959-964. doi: 10.1126/science.1190287
- Lin, C. J., Robert, F., Sukarieh, R., Michnick, S., & Pelletier, J. (2010). The antidepressant sertraline inhibits translation initiation by curtailing mammalian target of rapamycin signaling. *Cancer Res*, 70(8), 3199-3208. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4072
- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. L. (2006). *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington DC: The World Bank.
- Lukas, S. E., Mendelson, J. H., Amass, L., & Benedikt, R. (1989). Behavioral and EEG studies of acute cocaine administration: comparisons with morphine, amphetamine, pentobarbital, nicotine, ethanol and marijuana. *NIDA Res Monogr*, 95, 146-151.
- Lukas, S. E., Mendelson, J. H., & Benedikt, R. (1995). Electroencephalographic correlates of marijuana-induced euphoria. *Drug Alcohol Depend*, 37(2), 131-140.
- Lukas, S. E., Mendelson, J. H., Woods, B. T., Mello, N. K., & Teoh, S. K. (1989). Topographic distribution of EEG alpha activity during ethanol-induced intoxication in women. *J Stud Alcohol*, 50(2), 176-185.
- Maeng, S., Zarate, C. A., Jr., Du, J., Schloesser, R. J., McCammon, J., Chen, G., & Manji, H. K. (2008). Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry*, 63(4), 349-352. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.028
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*: Oxford University Press, New York.

- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Olivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*, 102(1-3), 277.
- Marangell, L. B., George, M. S., Callahan, A. M., Ketter, T. A., Pazzaglia, P. J., L'Herrou, T. A., . . . Post, R. M. (1997). Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 54(3), 214-222.
- Mathew, S., Keegan, K., & Smith, L. (2005). Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, 27(3), 243.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 471-481.
- Mayberg, H. S. (1998). Disease and state-specific effects of mood challenge on rCBF. *Neuroimage*, 7, P-0901.
- Mayberg, H. S. (2003a). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 65(1), 193-207.
- Mayberg, H. S. (2003b). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am*, 13(4), 805-815.
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Brickman, J. S., Tekell, J. L., . . . Fox, P. T. (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 8(4), 1057-1061.
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48(8), 830-843.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., . . . Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5), 675-682.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., . . . Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
- Meloni, D., Gambarana, C., De Montis, M. G., Dal Prá, P., Taddei, I., & Tagliamonte, A. (1993). Dizocilpine antagonizes the effect of chronic imipramine on learned helplessness in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46(2), 423-426.
- Menchon, J. M., Gasto, C., Vallejo, J., Catalan, R., Otero, A., & Vieta, E. (1993). Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. *European Psychiatry*, 8(3), 125-129.
- Meyer, J. H., Swinson, R., Kennedy, S. H., Houle, S., & Brown, G. M. (2000). Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Res.*, 98(3), 133-143.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389.
- Moryl, E., Danysz, W., & Quack, G. (1993). Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane. *Pharmacol Toxicol*, 72(6), 394-397.
- Mulert, C., Juckel, G., Brunnmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., . . . Pogarell, O. (2007). Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci*, 38(2), 78-81.
- Mundo, E., Cattaneo, E., Russo, M., & Altamura, A. C. (2006). Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 92(2-3), 227-230. doi: 10.1016/j.jad.2006.01.028
- Murrough, J. W. (2012). Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. *Clin Pharmacol Ther*, 91(2), 303-309. doi: 10.1038/clpt.2011.244
- Nishida, T., Kudo, T., Inoue, Y., Nakamura, F., Yoshimura, M., Matsuda, K., . . . Fujiwara, T. (2006). Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia*, 47(12), 2104-2114. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00893.x
- Nobler, M., Sackeim, H., Prohovnik, I., Moeller, J., Mukherjee, S., Schnur, D., . . . Devanand, D. (1994). Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Archives of general psychiatry*, 51(11), 884.
- Nordahl, T. E., Semple, W. E., Gross, M., Mellman, T. A., Stein, M. B., Goyer, P., . . . Cohen, R. M. (1990). Cerebral Glucose Metabolic Differences in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 3(4), 261-272.
- Norton, G. R., Dorward, J., & Cox, B. J. (1986). Factors associated with panic attacks in nonclinical subjects. *Behavior Therapy*, 17(3), 239-252.

- Nuwer, M., Lehmann, D., Da Silva, F., Matsuoka, S., Sutherling, W., & Vibert, J. (1999). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52, 15.
- Ostroff, R., Gonzales, M., & Sanacora, G. (2005). Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry*, 162(7), 1385-1386. doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1385
- Papakostas, G. I., Fava, M., & Thase, M. E. (2008). Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*, 63(7), 699-704. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.08.010
- Papp, M., & Moryl, E. (1994). Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol*, 263(1-2), 1-7.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *arXiv:0710.3341 [math-ph]*. Retrieved from <http://arxiv.org/pdf/0710.3341>
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl C(suppl C), 91-95.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M. C. G., Hell, D., & Koukkou, M. (1999). Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naïve, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 90(3), 169-179.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., . . . Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1952), 3768-3784. doi: 10.1098/rsta.2011.0081
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18(1), 49-65.
- Pascual-Marqui, R. D., Pascual-Montano, A. D., Lehmann, D., Kochi, K., Esslen, M., Jancke, L., . . . Hirata, K. (2006). Exact low resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA). *Neuroimage*, 31(Suppl 1).
- Peet, M. (1994). Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*, 164(4), 549-550.
- Penders, J., & Verstraete, A. (2006). Laboratory guidelines and standards in clinical and forensic toxicology. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement*, 11(6), 284-290.
- Pizzagalli, D., Oakes, T., & Davidson, R. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40(6), 939.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: Evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 405-415.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206. doi: 10.1038/npp.2010.166
- Prasko, J., Horacek, J., Zalesky, R., Kopecek, M., Novak, T., Paskova, B., . . . Hoschl, C. (2004). The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology Letters*, 5, 340-348.
- Praško, J., Herman, E., Prašková, H., & Raszka, M. (2008). Panická porucha. In D. Seifertová, J. Praško, J. Horáček & C. Höschl (Eds.), *Postupy v léčbě psychických poruch* (Vol. 2. vydání, pp. 187-218). Praha: Medical Tribune CZ.
- Raboch, J. (2011). Aktuální pohledy na diagnostiku a léčbu depresivní poruchy. *Postgraduální medicína : odborný časopis pro lékaře*, 13(2), 170-177.
- Rachman, S., & Levitt, K. (1985). Panics and their consequences. *Behav Res Ther*, 23(5), 585-600.
- Reich, D., & Silvay, G. (1989). Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 36(2), 186.
- Reiman, E. M., Raichle, M. E., Robins, E., Butler, F. K., Herscovitch, P., Fox, P., & Perlmutter, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143(4), 469.

- Richelson, E. (2002). The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacology Bulletin*, 36(4), 133-150.
- Rowland, L. M. (2005). Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. *Aviation, space, and environmental medicine*, 76(7 Suppl), C52.
- Rush, A., Trivedi, M., Wisniewski, S., Nierenberg, A., Stewart, J., Warden, D., . . . Lebowitz, B. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1905.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., . . . Luther, J. F. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1231-1242.
- Saif, M. (2000). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 284, 3043-3045.
- Salvadore, G., Cornwell, B. R., Colon-Rosario, V., Coppola, R., Grillon, C., Zarate, C. A., Jr., & Manji, H. K. (2009). Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry*, 65(4), 289-295. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.014
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C., Wu, Y., Appel, M., Rothman, D., . . . Mason, G. (2004). Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of general psychiatry*, 61(7), 705.
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
- Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 7(5), 426-437. doi: 10.1038/nrd2462
- Sannita, W. G. (1995). Cholinergic transmission and electrophysiological investigation of the human visual system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 44, 156-160.
- Sarkar, S., Krishna, G., Imarisio, S., Saiki, S., O'Kane, C. J., & Rubinsztein, D. C. (2008). A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin. *Human molecular genetics*, 17(2), 170-178.
- Saxena, S., Brody, A., Ho, M., Alborzian, S., Maidment, K., Zohrabi, N., . . . Baxter Jr, L. (2002). Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Archives of general psychiatry*, 59(3), 250.
- Serretti, A., Artioli, P., Zanardi, R., Lorenzi, C., Rossini, D., Cusin, C., . . . Catalano, M. (2004). Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 174(4), 504-511. doi: 10.1007/s00213-004-1948-x
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266.
- Shaw, J. C., O'Connor, K. P., & Ongley, C. (1977). The EEG as a measure of cerebral functional organization. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 130, 260.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22-33.
- Scheeringa, R., Bastiaansen, M. C., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Norris, D. G., & Hagoort, P. (2008). Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state. *Int J Psychophysiol*, 67(3), 242-251. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.05.017
- Schmelzle, T., & Hall, M. N. (2000). TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 103(2), 253-262.
- Schoemaker, H., Claustre, Y., Fage, D., Rouquier, L., Chergui, K., Curet, O., . . . Benavides, J. (1997). Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 280(1), 83.
- Sinner, B., & Graf, B. (2008). Ketamine. In J. Schuttler & H. Schwilden (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology* (pp. 313): Springer.
- Sklar, B., Hanley, J., & Simmons, W. W. (1972). An EEG experiment aimed toward identifying dyslexic children. *Nature*, 240(5381), 414-416.
- Skolnick, P. (1999). Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol*, 375(1-3), 31-40.
- Skolnick, P., Popik, P., & Trullas, R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci*, 30(11), 563-569. doi: 10.1016/j.tips.2009.09.002

- Smith, G. S., Reynolds, C. F., 3rd, Pollock, B., Derbyshire, S., Nofzinger, E., Dew, M. A., . . . Kupfer, D. J. (1999). Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 156(5), 683-689.
- Smolík, P. (2002). *Duševní a behaviorální poruchy: průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika*. Praha: Maxdorf.
- Sos, P., Brunovsky, M., Prasko, J., & Novak, T. (2007). Brain functional connectivity in patients with panic disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(Suppl. 1), 162-163.
- Sos, P., Brunovsky, M., Prasko, J. P., Kopřivová, J., & Tislerová, B. (2008). Low resolution brain electromagnetic tomography findings in panic disorder. *European Psychiatry*, 23, 356-357.
- Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 16.
- Stein, M. B., & Uhde, T. W. (1989). Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 146(4), 517.
- Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (1997). A Biological Substrate of the Behavioral Approach and Inhibition Systems. *Psychological Science*, 8(3), 204-210.
- Šoš, P., Brunovský, M., Horáček, J., Bareš, M., & Kopeček, M. (2008). Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 12(3), 167-171.
- Šoš, P., Klířová, M., Novák, T., Kohútová, B., Horáček, J., Páleníček, T., . . . Höschl, C. (2013). Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *J Psychopharm*, (in review).
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Tamminga, C. A., Lahti, A. C., Medoff, D. R., Gao, X. M., & Holcomb, H. H. (2003). Evaluating glutamatergic transmission in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 113-118.
- Tanii, H., Nishimura, Y., Inoue, K., Koshimizu, H., Matsumoto, R., Takami, T., . . . Kaiya, H. (2009). Asymmetry of prefrontal cortex activities and catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in patients with panic disorder during a verbal fluency task: Near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 452(1), 63-67.
- Thase, M. E., Haight, B. R., Richard, N., Rockett, C. B., Mitton, M., Modell, J. G., . . . Wang, Y. (2005). Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 66(8), 974-981.
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 58, 23.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(2), 123-143.
- Tishler, C. L., & Gordon, L. B. (1999). Ethical parameters of challenge studies inducing psychosis with ketamine. *Ethics & Behavior*, 9(3), 211-217.
- Tomarken, A. J., & Davidson, R. J. (1994). Frontal brain activation in repressors and nonrepressors. *JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY*, 103, 339-339.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . McGrath, P. J. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*, 185(1), 1-10.
- Ulla, M., Thobois, S., Lemaire, J. J., Schmitt, A., Derost, P., Broussolle, E., . . . Durif, F. (2006). Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(12), 1363-1366. doi: 10.1136/jnnp.2006.096628
- Ulrich, G., Haug, H. J., & Fährndrich, E. (1994). Acute vs. chronic EEG effects in maprotiline- and in clomipramine-treated depressive inpatients and the prediction of therapeutic outcome. *J Affect Disord*, 32(3), 213-217.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 101(1), 11.
- Vollenweider, F. X., & Komter, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 11(9), 642-651. doi: 10.1038/nrn2884
- von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38(3), 301-313.
- Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R., Beck, J., Dydak, U., . . . Northoff, G. (2009). The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered

- glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Archives of general psychiatry*, 66(5), 478.
- Wehr, T. A., & Goodwin, F. K. (1979). Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*, 36(5), 555-559.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., . . . Lellouch, J. (1997). The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of general psychiatry*, 54(4), 305.
- White, P., Way, W., & Trevor, A. (1982). Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, 56(2), 119.
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., & Buchkremer, G. (1999a). Frontal Brain Asymmetry as a Biological Substrate of Emotions in Patients With Panic Disorders (Vol. 56, pp. 78-84): *Am Med Assoc*.
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., & Buchkremer, G. (1999b). Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Archives of general psychiatry*, 56(1), 78.
- Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*, 46(4), 445.
- Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D. J., Kemp, D. E., Gao, K., Ganocy, S. J., & Calabrese, J. R. (2008). Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(1), 119-130. doi: 10.1017/S1461145707007699
- Zarate, C. A., Jr., Payne, J. L., Quiroz, J., Sporn, J., Denicoff, K. K., Luckenbaugh, D., . . . Manji, H. K. (2004). An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*, 161(1), 171-174.
- Zarate, C. A., Quiroz, J., Payne, J., & Manji, H. K. (2002). Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 36(4), 35-83.
- Zarate Jr, C., Du, J., Quiroz, J., Gray, N., Denicoff, K., Singh, J., . . . Manji, H. (2003). Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 273.
- Zarate Jr, C., Singh, J., Carlson, P., Brutsche, N., Ameli, R., Luckenbaugh, D., . . . Manji, H. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 856-864.
- Zarate Jr, C. A., Quiroz, J. A., Singh, J. B., Denicoff, K. D., De Jesus, G., Luckenbaugh, D. A., . . . Manji, H. K. (2005). An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 57(4), 430-432.

## Seznam publikací doktoranda

### Publikace in extenso ve vztahu k tématu dizertační práce

#### a) s IF

Kopeček, M., Šóš, P., Brunovský, M., Bareš, M., Stopková, P., Krajča, V. Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation?. *Neuroendocrinology Letters*, 2007, roč. 28, č. 4, s. 524-526. ISSN: 0172-780X. (IF 2007: 1,443)

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Kožený, J., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *European Psychiatry*, 2008, roč. 23, č. 5, s. 350-355. ISSN: 0924-9338. (IF 2008: 2,433)

Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P., Bareš, M., Novák, T., Krajča, V., Brunovský, M. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuroendocrinol Lett*, 2008, roč. 29, č. 3, s. 295-302. ISSN: 0172-780X. (IF 2008: 1,359)

Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 2010, roč. 20, č. 7, s. 459-466. ISSN: 0924-977X. (IF 2010: 4,201)

Šóš, P., Klířová, M., Novák, T., Kohútová, B., Horáček, J., Páleníček, T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuroendocrinol Lett*, 2013, roč. 34, č. 4, s. 101-107. ISSN: 0172-780X. (IF 2011: 1,296)

#### b) bez IF

Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Kožený, J., Čermák, J., Šóš, P., Höschl, C. EEG v predikci odpovědi na antidepressiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. 4, s. 205-210. ISSN: 1211-7579.

Brunovský, M., Horáček, J., Kopeček, M., Tišlerová, B., Šóš, P. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) - pokrok ve funkční morfologii. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. Suppl. 2, s. 24-27. ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Brunovský, M., Horáček, J., Bareš, M., Kopeček, M. Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 167-171. ISSN: 1211-7579.



Kopřivová, J., Šóš, P., Praško, J. Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. 4, s. 1-4. ISSN: 1211-7579.

Kopeček, M., Kohútová, B., Bareš, M., Novák, T., Šóš, P., Brunovský, M., Stopková, P. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 65-69. ISSN: 1211-7579.

Kopřivová, J., Raszka, M., Šóš, P., Praško, J., Brunovský, M., Horáček, J. Analýza zdrojů EEG u pacientů s úzkostnými poruchami a obsedantně-kompulzivní poruchou. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 49-53. ISSN: 1211-7579.

### **Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertační práce**

#### **a) s IF**

Závěšická, L., Brunovský, M., Horáček, J., Matoušek, M., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, roč. 29, č. 6, s. 102-107. ISSN: 0172-780X. (IF 2008: 1,359)

Závěšická, L., Brunovský, M., Matoušek, M., Šóš, P. Discontinuation of hypnotics during cognitive behavioural therapy for insomnia. *BMC Psychiatry*, 2008, roč. 8, č. 80, s. 1-7. (IF 2009: 1,832)

Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Kožený, J., Brunovský, M., Höschl, C. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *Journal of Affective Disorders*, 2009, roč. 118, č. 1-3, s. 94-100. ISSN: 0165-0327. (IF 2009: 3,763)

Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Šóš, P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, roč. 30, č. 6, s. 723-728. ISSN: 0172-780X. (IF 2009: 1,047)

Preiss, M., Kučerová, H., Lukavský, J., Štěpánková, H., Šóš, P., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*, 2009, roč. 169, č. 3, s. 235-239. ISSN: 0165-1781. (IF 2009: 2,373)

Preiss, M., Kučerová, H., Lukavský, J., Šóš, P., Štěpánková, H., Čermáková, R. Cognitive deficits in hospitalized and never hospitalized remitted unipolar depressive patients. *The European Journal of Psychiatry*, 2010, roč. 24, č. 3, s. 129-135. ISSN: 0213-6163. (IF 2010: 0,0541)

Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Balíková, M., Horáček, J., Gorman, I., Tylš, F., Tišlerová, B., Šóš, P., Bubeníková-Valešová, V., Höschl, C., Krajča, V. Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation

with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*, 2011, roč. 63, č. 4, s. 202-218. ISSN: 0302-282X. (IF 2011: 2,675)

#### **b) bez IF**

Praško, J., Brunovský, M., Herman, E., Horáček, J., Hovorka, J., Kopřivová, J., Raszka, M., Šóš, P. Diskonekce u úzkostných poruch a obsedantně kompulzivní poruchy. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 70-72. ISSN: 1211-7579.

Bareš, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P. Pravostranná, prefrontální, nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 84-88. ISSN: 1211-7579.

Preiss, M., Kučerová, H., Štěpánková, H., Šóš, P., Lukavský, J., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission - Auditory Verbal Learning Test findings. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. 3, s. 79-83. ISSN: 1211-7579.

Preiss, M., Kučerová, H., Štěpánková, H., Šóš, P., Lukavský, J., Kawaciuková, R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission - auditory verbal learning test findings. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 79-83. ISSN: 1211-7579.

Bareš, M., Kopeček, M., Šóš, P., Novák, T., Brunovský, M., Stopková, P. Dvojitě slepá, paralelní, randomizovaná studie porovnávající účinnost 1 Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) a venlafaxinu ER v léčbě rezistentní deprese: Diskuse k protokolu. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 4-6. ISSN: 1211-7579.

Preiss, M., Kučerová, H., Dočkalová, E., Štěpánková, H., Šóš, P., Holubová, M. Kognitivní funkce u pacientů s unipolární depresivní poruchou v remisi. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 63-67. ISSN: 1211-7579.

Kopeček, M., Brunovský, M., Bareš, M., Kožený, J., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Krajča, V., Höschl, C. Můžeme predikovat efekt rTMS podle prefrontální EEG kordance?. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. Suppl. 2, s. 53-54. ISSN: 1211-7579.

#### **Vybraná abstrakta publikovaná v zahraničních časopisech**

Šóš, P., Brunovský, M., Praško, J., Novák, T. Brain functional connectivity in patients with panic disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, roč. 8, č. Suppl. 1, s. 162-163. ISBN/ISSN: 1562-2975. (IF 2007: 1,691)

Šóš, P., Brunovský, M., Praško, J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on EEG coherence in patients with panic disorder. In *International Medical Postgraduate Conference. 3rd Meeting. New Frontiers in the Research of PhD Students*. Hradec Králové: Charles University Prague, 2007, s. 174-176.

Šóš, P., Brunovský, M., Praško, J., Kopřivová, J., Tišlerová, B., Krajča, V. Low resolution brain electromagnetic tomography findings in panic disorder. *European Psychiatry*, 2008, roč. 23, č. Suppl. 2, s. S356-S357. ISBN/ISSN: 0924-9338. (IF 2008: 2,433)

**Šóš, P.**, Brunovský, M., Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Tišlerová, B., Krajča, V. Prefrontal theta QEEG cordance value in resistant depressive disorder patients - one year follow up. In 15. International Pharmaco-EEG Society meeting, Rouffach, 2008, s. 34-35.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Tišlerová, B., Horáček, J., Brunovský, M., Novák, T. Quantitative EEG changes after administration subanesthetic doses of ketamine hydrochloride in depressive disorder patients - new study introduction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, roč. 13, č. Suppl.1, s. 161. ISBN/ISSN: 1461-1457. (IF 2010: 4,699)

**Šóš, P.**, Kopřivová, J., Praško, J. EEG Source Analysis Using Standardized Electromagnetic Tomography (sLORETA) in Panic Disorder Patients. In *18th European Congress of Psychiatry - Final Programme*. Strasbourg, France: EPA European Psychiatric Association, 2010, s. 234.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prefrontal QEEG Cordance in the Prediction of Ketamine Hydrochloride Antidepressant-like Effect in Depressive Disorder Patients - Preliminary Outcome of Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. In *Programme & Abstract Book, 16th Biennial IPEG Congress*. 2010, s. nečíslováno.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prediction of anti-depressive response to NMDA-Antagonist by means of QEEG. In *15th World Congress of Psychiatry*. Buenos Aires: WPA, 2011, s. nečíslováno.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prediction of the ketamine antidepressant effect by utilizing QEEG data. In *10th World Congress of Biological Psychiatry*. Prague, Czech Republic: World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2011, s. P-27-006.

**Šóš, P.**, Klírová, M., Novák, T., Brunovský, M., Horáček, J., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. QEEG Cordance in the Prediction of Response to Ketamine in Depressive Patients - Interim Analysis of Randomized Controlled Trial. *European Psychiatry*, 2011, roč. 26, č. Suppl. 1, s. 695-696. ISBN/ISSN: 0924-9338. (IF 2011: 2,766)

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Kohútová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. How ketamine changes the neurophysiology of depressive patients' brains: a randomised controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, roč. 21, č. Suppl. 1, s. S75. ISBN/ISSN: 0924-977X. (IF 2011: 4,046)

**Šóš, P.**, Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Páleníček, T., Kohútová, B., Krajča, V. Early prefrontal theta cordance changes anticipate the antidepressant response to ketamine infusion in patients with unipolar depressive disorder. In *28th CINP World Congress of neuropsychopharmacology*. Stockholm : CINP, 2012, s. 226-227.

### Vybraná abstrakta publikovaná v domácích časopisech

Šóš, P., Závěšická, L., Brunovský, M., Matoušek, M. Subjektivní hodnocení kvality spánku. In *VIII. český a III. česko-slovenský sjezd spánkového lékařství. Sborník abstrakt.* Hradec Králové: Nucleus HK, 2006, s. 45. ISBN/ISSN: 80-87009-12-6

Šóš, P., Brunovský, M., Praško, J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on EEG coherence in patients with panic disorder. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 1, s. 40. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Horáček, J., Brunovský, M., Tišlerová, B., Novák, T., Klírová, M., Krajča, V. Využití kvantitativní elektroencefalografie při sledování antidepresivního efektu ketaminu - připravovaný projekt. In *55. společný sjezd české a slovenské společnosti klinické neurofyzologie*, Hradec Králové. Praha : Česká a slovenská společnost klinické neurofyzologie, 2008, s. 46.

Šóš, P., Horáček, J., Brunovský, M., Tišlerová, B., Novák, T., Klírová, M., Krajča, V. Změny QEEG kordance a EEG konektivity po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. Suppl. 1, s. 31. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Kopřivová, J., Brunovský, M., Praško, J. Panická porucha prizmatem nových elektrofyziologických metod. *Psychiatrie*, 2010, roč. 14, č. Suppl. 1, s. 39. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Tišlerová, B., Bareš, M., Kopeček, M., Krajča, V. Prefrontální qEEG kordance v predikci antidepresivního efektu hydrochloridu ketaminu u pacientů s depresivní poruchou - předběžné výsledky randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 1, s. 36. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Verébová, K., Krajča, V. Lze predikovat antidepresivní efekt ketaminu pomocí QEEG?. In *15. česko-slovenský psychiatrický sjezd: Společně na cestě k moderní psychiatrii*. Brno: Tribun EU, 2011, s. 145-148. ISBN/ISSN: 978-80-263-0039-7.

Šóš, P., Klírová, M., Horáček, J., Novák, T., Brunovský, M., Höschl, C. EEG v predikci antidepresivního efektu ketaminu. *Lekársky obzor*, 2012, roč. LXI, č. Suppl. 1, s. 16-17. ISBN/ISSN: 0457-4212.

Šóš, P., Klírová, M., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Krajča, V. Antidepresivní působení ketaminu: klinická evidence a predikce léčebné odpovědi. *Psychiatrie*, 2013, roč. 17, č. Suppl. 1, s. 30. ISBN/ISSN: 1211-7579.

Souhrnné bibliografické údaje	Web of Science	SCOPUS
Počet publikací od roku 2008 včetně	34	26

Počet citací	114	156
Počet citací bez autocitací	111	116
<b>H- index</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

## **Přílohy**

- kopie originálů 5 vědeckých publikací tvořících dizertační práci

### Příloha 1

**Šóš P**, Brunovský M, Horáček J, Bareš M, Kopeček M.

*Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy.* Psychiatrie 2008;12(3):167-171.

### Příloha 2

Kopřivová J, **Šóš P**, Praško J.

*Analýza zdrojů EEG pomocí standardizované elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou.*

Psychiatrie 2009;13(4):165-8.

### Příloha 3

Bareš M, Brunovský M, Novák T, Kopeček M, Stopková P, **Šóš P**, Krajča V, Höschl C.  
*The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments.*  
Eur Neuropsychopharm 2010;20(7):459-466. (IF 2010=4,201)

### Příloha 4

Kopeček M, Tišlerová B, **Šóš P**, Bareš M, Novák T, Krajča V, Brunovský M.

*QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report.*

Neuroendocrinol Lett 2008;29(3):295-302. (IF 2008: 1,359)

### Příloha 5

**Šóš P**, Klírová M, Novák T, Kohútová B, Horáček J, Páleníček T.

*Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression.* Neuroendocrinol Lett 2013;34(4):101-107. (IF 2011: 1,296)